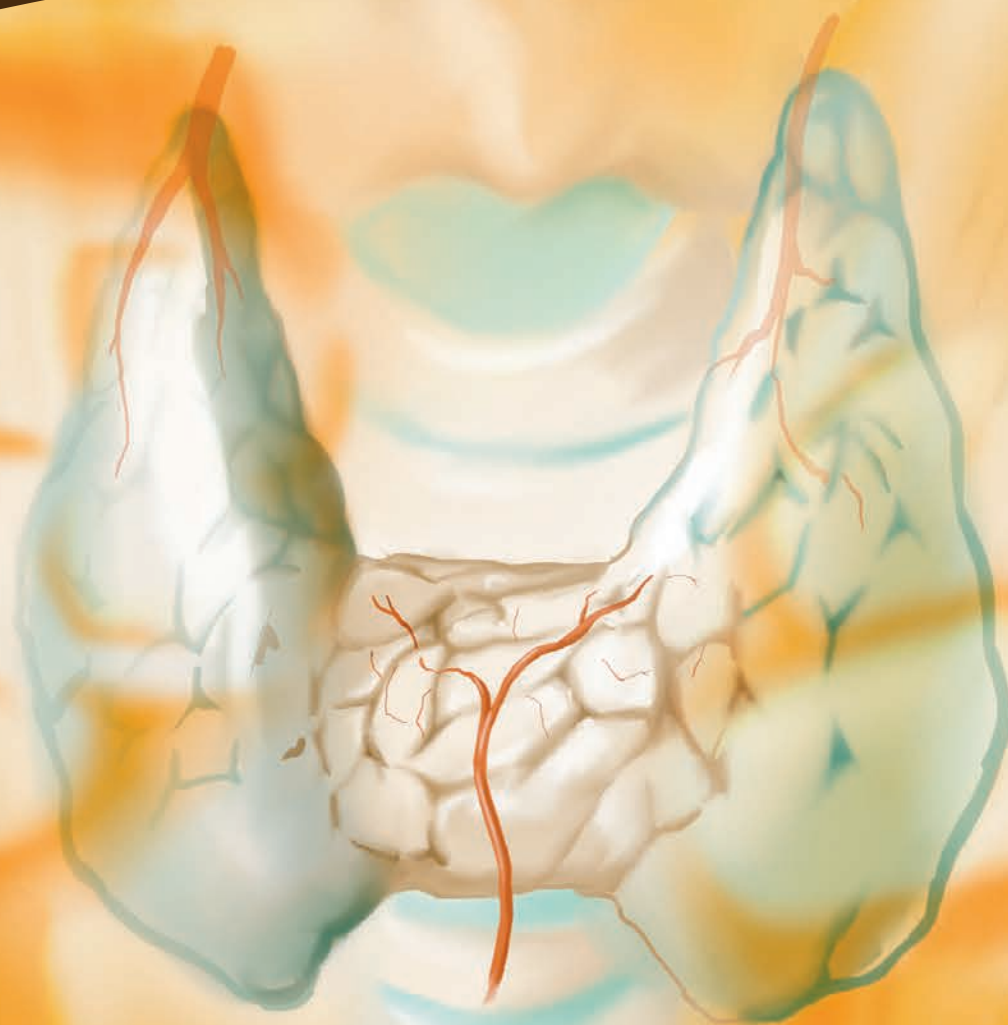


Endocrinología



14.ª Ed. Manual CTO
de Medicina y Cirugía

NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que deseen administrar, para asegurarse de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación resulta fundamental para la prescripción de fármacos nuevos o de uso poco frecuente. También deben consultar al laboratorio para conocer los valores normales.

Las normas ortográficas seguidas en esta obra son las establecidas por la Real Academia Española en la *Ortografía de la lengua española*, publicada en 2010.

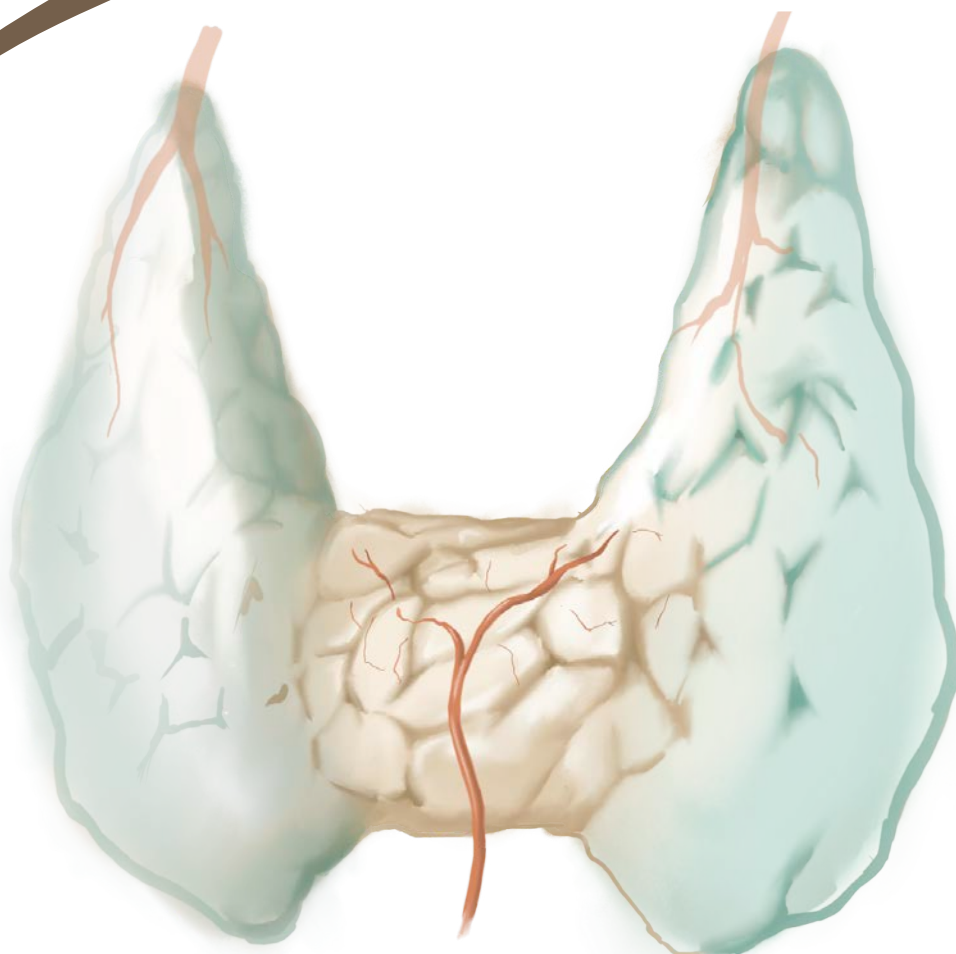
No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ningún otro formato o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro y otros medios, sin el permiso previo de los titulares del *copyright*.

© CTO EDITORIAL, S. L. 2024

c/ Albarracín, 34; 28037 Madrid
Teléf.: (0034) 91 782 43 30 - Fax: (0034) 91 782 43 43
E-mail: soporte.multimedia@grupocto.com
Página web: www.grupocto.com

ISBN obra completa: 978-84-19784-60-5
ISBN de Endocrinología: 978-84-19784-73-5
Depósito legal: M-11220-2024

Endocrinología



Coordinadora

Elena Martínez Bermejo

Autores

Elena Martínez Bermejo
Cristina Sánchez Díaz

Raúl Sanchón Rodríguez
Miriam Zapatero Larrauri

Director de la obra

Fernando de Teresa Galván

Índice

01. Fisiología del sistema endocrino 1

Cristina Sánchez Díaz

1.1. Introducción.....	2
1.2. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias.....	3
1.3. Hormonas tiroideas.....	6
1.4. Hormonas suprarrenales.....	8
1.5. Hormonas gonadales.....	11
1.6. Hormonas pancreáticas.....	12
1.7. Sistema incretínico.....	14
1.8. Fisiología del ayuno de los distintos macronutrientes.....	15
1.9. Homeostasis cálcica.....	16
1.10. Nutrición y metabolismo lipídico.....	18

02. Enfermedades de la hipofísis 21

Elena Martínez Bermejo

2.1. Hiperprolactinemia.....	22
2.2. Exceso de hormona del crecimiento: acromegalia y gigantismo.....	26
2.3. Déficit de hormona de crecimiento en el adulto.....	29
2.4. Alteraciones de las gonadotrofinas.....	30
2.5. Ginecomastia.....	31
2.6. Alteraciones de la tirotrofina.....	32
2.7. Alteraciones de la corticotrofina.....	32
2.8. Hipopituitarismo.....	33
2.9. Masas selares y otras alteraciones radiológicas.....	34
2.10. Diabetes insípida.....	39
2.11. Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina.....	41

03. Enfermedades de la glándula tiroides 45

Elena Martínez Bermejo

3.1. Síndrome del eutiroides enfermo o de enfermedad sistémica no tiroidea.....	46
3.2. Bocio simple.....	46
3.3. Hipotiroidismo.....	48
3.4. Hipertiroidismo.....	51
3.5. Tiroiditis.....	58
3.6. Nódulo tiroideo.....	59
3.7. Estudio citológico.....	62
3.8. Tumores malignos del tiroides.....	62

04. Enfermedades de las glándulas suprarrenales 69

Raúl Sanchón Rodríguez

4.1. Síndrome de Cushing.....	70
4.2. Insuficiencia suprarrenal.....	75
4.3. Hiperaldosteronismo.....	79
4.4. Incidentaloma suprarrenal.....	82
4.5. Hiperandrogenismo.....	84
4.6. Feocromocitoma.....	86

05. Diabetes mellitus 93

Elena Martínez Bermejo

5.1. Epidemiología.....	94
5.2. Diagnóstico.....	94
5.3. Clasificación.....	95
5.4. Complicaciones agudas de la diabetes.....	99
5.5. Complicaciones crónicas de la diabetes.....	104
5.6. Tratamiento.....	110
5.7. Objetivos del tratamiento.....	116
5.8. Aspectos relacionados con la diabetes y el embarazo.....	118

06. Hipoglucemia en el sujeto no diabético 121

Miriam Zapatero Larrauri

6.1. Hipoglucemia no diabética.....	122
6.2. Insulinoma.....	124

07. Dislipemia, obesidad y desnutrición 127

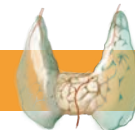
Miriam Zapatero Larrauri

7.1. Dislipidemias.....	128
7.2. Evaluación del riesgo cardiovascular en las dislipidemias.....	131
7.3. Obesidad.....	139
7.4. Principios generales de nutrición.....	143

08. Trastornos del metabolismo del calcio 151

Raúl Sanchón Rodríguez

8.1. Hipercalcemia.....	152
8.2. Hipocalcemia.....	157
8.3. Hiperfosfatemia.....	160
8.4. Hipofosfatemia.....	160



09. Trastornos que afectan a múltiples órganos endocrinos 163

Raúl Sanchón Rodríguez

- 9.1. Neoplasias endocrinas múltiples 164
- 9.2. Otros trastornos neoplásicos con afectación endocrina 165
- 9.3. Síndromes poliglandulares autoinmunitarios 165

10. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Tumor y síndrome carcinoide 167

Miriam Zapatero Larrauri

- 10.1. Introducción 168
- 10.2. Gastrinoma. Síndrome de Zollinger-Ellison 168
- 10.3. Insulinoma 169
- 10.4. Vipoma. Síndrome de Werner-Morrison 169
- 10.5. Glucagonoma 169
- 10.6. Somatostatinoma 170
- 10.7. Tumores neuroendocrinos GEP no funcionantes 170
- 10.8. Tumores carcinoideos 170

11. Trastornos del desarrollo sexual 173

Elena Martínez Bermejo

- 11.1. Diferenciación sexual normal 174
- 11.2. Trastornos del desarrollo sexual. TDS con cariotipo 46XX (XX virilizada) 174
- 11.3. Trastornos del desarrollo sexual. TDS con cariotipo 46XY (XY subvirilizado) 176
- 11.4. Trastornos del desarrollo sexual que afectan a los cromosomas sexuales 177
- 11.5. Alteraciones del desarrollo de estructuras müllerianas 178
- 11.6. Pubertad normal 178
- 11.7. Variantes de normalidad de la pubertad 179
- 11.8. Pubertad precoz 179
- 11.9. Pubertad retrasada 180

Bibliografía 182



Fisiología del sistema endocrino

Orientación MIR

Tema fundamental para la comprensión de la asignatura, con mayor peso en los últimos MIR. Hay que prestar especial atención a la fisiología de la prolactina, la vitamina D y el metabolismo lipídico. También a la fisiología del ayuno y estados posabsortivos de distintos macronutrientes. Se recomienda repasar de forma detallada la fisiología de cada glándula antes de iniciar el estudio de su patología.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 20-21, 26-BQ
- ▶ MIR 15-16, 39-BQ
- ▶ MIR 18-19, 91; MIR 18-19, 226-BQ
- ▶ MIR 13-14, 48
- ▶ MIR 17-18, 46-BQ; MIR 17-18, 47-BQ; MIR 17-18, 49-BQ

Conceptos clave

- Las hormonas del tipo neuropéptidos pequeños, grandes proteínas y las catecolaminas emplean receptores de membrana para ejercer su acción; los más importantes son los receptores de siete dominios transmembrana ligados a la proteína G. Las hormonas de naturaleza esteroidea y las hormonas tiroideas, por el contrario, realizan su acción a través de receptores citosólicos y nucleares.
- La prolactina es la única hormona que presenta un control hipotalámico fundamentalmente inhibitorio que está mediado por la dopamina. La secreción del resto de hormonas hipofisarias es estimulada por distintas hormonas hipotalámicas que alcanzan la hipófisis mediante un sistema portal.
- La principal función de la prolactina consiste en estimular la lactancia, mientras que los estrógenos son los encargados de potenciar el crecimiento ductal mamario. Los estrógenos también estimulan la secreción de prolactina a nivel hipofisario y son causa de hiperprolactinemia, pero inhiben su acción a nivel periférico, impidiendo de esta manera la lactancia hasta que sus niveles disminuyen tras el parto.
- El aumento de la osmolaridad plasmática es el principal estímulo para la secreción de ADH. También favorece su secreción la disminución del volumen plasmático, la bipedestación y la hipotensión, junto con distintos factores nerviosos y fármacos.
- La tiroxina (T4) se sintetiza únicamente en el tiroides. La triyodotironina (T3) se genera de forma fundamental en los tejidos periféricos a partir de la T4, y es la hormona responsable de la mayor parte de las acciones sobre los tejidos.
- El principal estímulo para la secreción de renina es la disminución de la presión de perfusión renal. Además, el sistema nervioso simpático estimula también su secreción, mientras que el exceso de sodio en el túbulo distal, la hiperpotasemia y la angiotensina II la inhiben.
- La ACTH es la hormona que se encarga de estimular de forma preferente la secreción de glucocorticoides, que ejercen sus acciones metabólicas sobre los hidratos de carbono, proteínas y lípidos, al unirse a los receptores tipo II. La secreción de mineralocorticoides está regulada fundamentalmente por el sistema renina-angiotensina, y controla el volumen y el metabolismo del potasio por su unión a los receptores tipo I.
- El metabolismo fosfocálcico está regulado por la PTH, la vitamina D y la calcitonina. La PTH y la vitamina D se encargan de elevar la calcemia, y se diferencian fundamentalmente en sus acciones a nivel renal, al producir la PTH un aumento de la fosfatúria. La calcitonina realiza acciones antagonistas a las anteriores.
- Entre las principales lipoproteínas se debe recordar los quilomicrones, constituidos fundamentalmente por triglicéridos exógenos, y sus apoproteínas CII y E, y las LDL con su apoproteína B100.

1.1. Introducción

Existen tres tipos fundamentales de hormonas (Tabla 1.1):

- **Aminas.** Derivan de aminoácidos. Las hormonas tiroideas (derivadas de la tirosina) circulan por el plasma unidas a globulinas específicas sintetizadas por el hígado y a la albúmina, e interaccionan con receptores localizados en el núcleo de las células. La dopamina y las catecolaminas suprarrenales (adrenalina y noradrenalina) circulan por el plasma libremente, al ser hidrosolubles, e interaccionan con receptores localizados en la membrana de las células.
- **Proteínas y péptidos.** Neuropeptidos pequeños que liberan el hipotálamo y la neurohipófisis (CRH, TRH, GnRH o LHRH, GHRH, somatostatina, dopamina, vasopresina y oxitocina) y grandes proteínas (LH, FSH, GH, PTH, insulina, glucagón, entre otras). Se liberan por exocitosis, circulan por el plasma libremente (existen excepciones como la IGF-1) e interaccionan con receptores de la membrana celular.
- **Esteroides.** Hormonas suprarrenales, hormonas sexuales y metabolitos activos de la vitamina D. El precursor común es el colesterol. Su secreción se produce por difusión a través de la membrana y no por exocitosis, circulan por el plasma unidas a proteínas específicas y a la albúmina, e interaccionan con receptores localizados en el citoplasma celular.

Receptores hormonales

- **Receptores hormonales de membrana.** Se pueden clasificar en (Figura 1.1):
 - **Receptores de siete dominios transmembrana.** Están unidos a las proteínas G. Mutaciones en el gen que codifica la proteína G_s dan lugar a diversas manifestaciones endocrinas entre las que destaca el pseudohipoparatiroidismo IA por resistencia a la acción de la PTH.
 - **Receptores tirosinacinas.** Se encuentran unidos a una tirosinacinas que posteriormente interactúa con otros factores intracelulares como las MAPK. Tienen un papel destacado en el crecimiento y la diferenciación.
 - **Receptores de citocinas.** Son análogos a los anteriores, pero aumentan la actividad de las cinasas tipo Janus (JAK), que posteriormente fosforilan señales de transducción y activadores de la transcripción (STAT).
 - **Receptores serinacinas** (hormona antimülleriana, activina, TGF- β). Están formados por dos subunidades que actúan a través de proteínas denominadas *smads*. Están implicadas principalmente en funciones autocrinas y paracrinas.
 - **Receptores unidos a guanidilciclasa (PAN).** Aumentan la actividad de la óxido nítrico sintetasa.

GLÁNDULA DE SECRECIÓN	HORMONA	TIPO DE HORMONA	CIRCULACIÓN EN PLASMA	TIPO DE RECEPTOR
Hipotálamo y eminencia media	TRH	Neuropéptidos pequeños	Libres	Siete dominios transmembrana
	Somatostatina			
	GnRH			
	CRH			
	GHRH			
	Dopamina	Amina		
Hipófisis anterior	TSH	Glucoproteínas	Libres	Siete dominios transmembrana
	LH			
	FSH			
	ACTH	Proteína	Libres	Receptores de citocinas
	Prolactina	Proteína		
	GH			
Hipófisis posterior	Vasopresina	Neuropéptidos pequeños	Libres	Siete dominios transmembrana
	Oxitocina			
Tiroides	T4 y T3	Amina	Unidas a proteínas	Receptor nuclear
	Calcitonina	Péptido	Libres	Siete dominios transmembrana
Paratiroides	PTH	Péptido	Libres	Siete dominios transmembrana
Corteza adrenal	Cortisol	Esteroides	Unidas a proteínas	Receptor citosólico
	Aldosterona			
Médula adrenal	Adrenalina	Aminas	Libres	Siete dominios transmembrana
	Noradrenalina			
Páncreas	Insulina	Proteínas	Libres	Tirosinacinas
	Glucagón			Siete dominios transmembrana
	Somatostatina			
Gónadas	Testosterona	Esteroides	Unidas a proteínas	Receptor citosólico
	Estrógenos			
Otras	IGF-1	Proteínas	Unidas a proteínas	Tirosinacinas

Tabla 1.1. Tipos de hormonas, transporte y receptor.

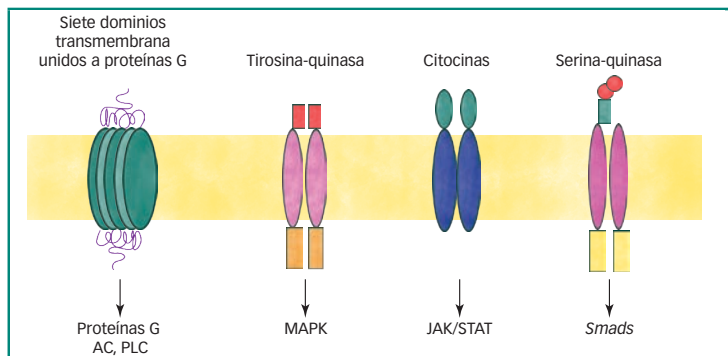
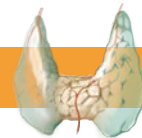


Figura 1.1. Receptores hormonales de membrana. Se muestran los diferentes subtipos con las vías de transactivación.

- **Receptores hormonales citosólicos.** Una vez formado el complejo hormona-receptor, este se dirige al núcleo para actuar sobre la expresión génica. Estos receptores contienen un área de unión al ligando y otra para unión al ADN. Los esteroides gonadales y suprarrenales siguen el siguiente modelo (**Figura 1.2**):

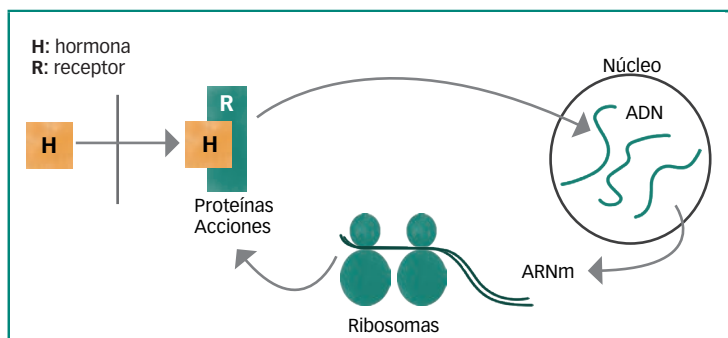


Figura 1.2. Receptores hormonales citosólicos.

- **Receptores hormonales nucleares.** Reciben las hormonas tiroideas (estas también poseen receptores mitocondriales). Estos receptores poseen una zona a la que se une el ligando y otra mediante la que se unen al ADN en una zona específica del mismo denominada **elemento de respuesta tiroidea (TRE)**. Dicha unión se estabiliza mediante **proteínas auxiliaadoras (TRAP)** (**Figura 1.3**).

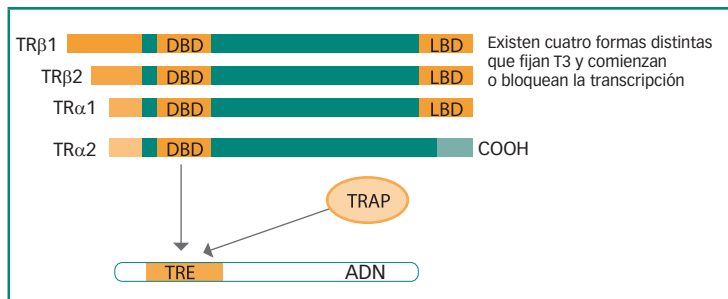


Figura 1.3. Receptores de hormonas tiroideas.

Recordar

- Las hormonas esteroideas (suprarrenales, sexuales y metabolitos de la vitamina D) y tiroideas actúan mediante receptores citosólicos o nucleares, ya que pueden atravesar la membrana celular. El resto de hormonas (neuropéptidos pequeños, grandes proteínas y catecolaminas) actúan a través de receptores de membrana.

1.2. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias

Los factores hormonales hipotalámicos actúan ejerciendo un control sobre la secreción hormonal hipofisaria. Esta regulación es estimuladora para todas las hormonas de la adenohipófisis, salvo en el caso de la prolactina, en la que predomina el tono inhibitorio de la dopamina (**Tabla 1.2**).

REGULACIÓN	HORMONA HIPOTALÁMICA	HORMONA HIPOFISARIA
Estimulación	Hormona liberadora de corticotrofina (CRH), 41 aminoácidos, liberada de neuronas paraventriculares, supraópticas, arcuatas y límbicas	Corticotrofina (ACTH), supone el 20% de la hipófisis anterior, procede del gen de la proopiomelanocortina (POMC)
	Hormona liberadora de somatotrofina (GHRH), con dos formas de 40 y 44 aminoácidos	Hormona de crecimiento (GH) Representa el 50% de la hipófisis anterior
	Hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH o LHRH), 10 aminoácidos, liberada de neuronas preópticas	Hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH), 10% de la hipófisis anterior
	Hormona liberadora de tirotrófina (TRH), 3 aminoácidos, liberada del hipotálamo anterior	Tirotrófina (TSH), 5% de la hipófisis anterior
	Factores liberadores de prolactina: serotonina, VIP, estrógenos, acetilcolina, opiáceos...	Prolactina, las células lactotróficas suponen el 10-30% del total
Inhibición	Somatostatina, 14 aminoácidos	Inhibe a GH y TSH
	Dopamina, del núcleo arcuato	El control de la prolactina es inhibitorio de forma predominante

Tabla 1.2. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias.

Hormonas adenohipofisarias

Existen cinco tipos celulares diferentes en la hipófisis anterior que secretan seis hormonas distintas:

- **Somatotróficas.** Secretan **hormona de crecimiento (GH)**.
- **Corticotróficas.** Secretan **corticotrofina** (o adrenocorticotrofina, ACTH).
- **Gonadotróficas.** Secretan **hormona luteinizante (LH)** y **hormona foliculoestimulante (FSH)**.
- **Lactotróficas.** Producen **prolactina (PRL)**.
- **Tirotrólicas.** Producen **tirotrófina (TSH)**.

Vasopresina u hormona antidiurética (ADH) y **oxitocina** se producen por las neuronas del hipotálamo y se almacenan en el lóbulo posterior de la hipófisis (**Figura 1.4**).

Recordar

- Aunque se almacenen en la neurohipófisis, la oxitocina y la vasopresina se sintetizan en el hipotálamo.

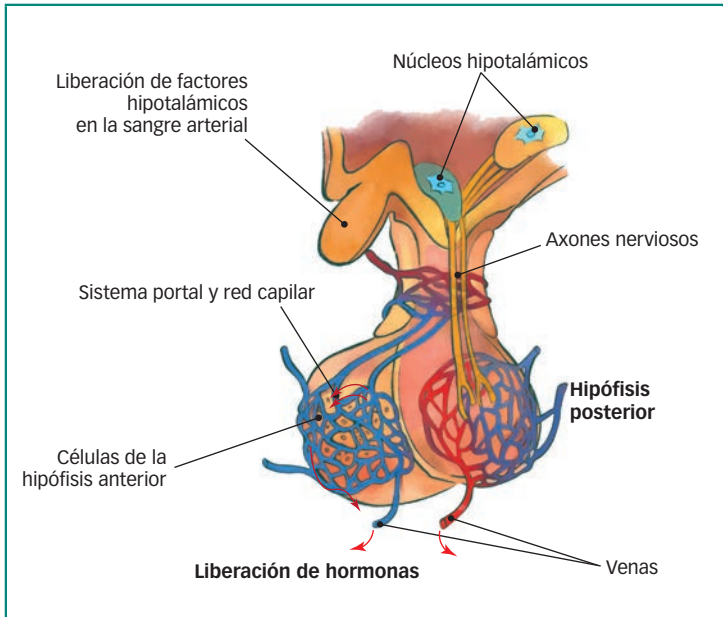


Figura 1.4. Relaciones entre el hipotálamo y la hipófisis.

Hormona de crecimiento

La GH se secreta por las células somatotróficas, que representan aproximadamente el 50% de las células de la hipófisis, y muestra una liberación pulsátil característica. Los niveles circulantes son prácticamente indetectables durante gran parte del día y se producen entre 4-8 picos de liberación durante el ejercicio, el sueño de ondas lentas, ante traumatismos, estrés físico o sepsis. Los picos de mayor liberación se producen por la noche, alrededor de una hora tras iniciarse el sueño profundo.

La GH es necesaria para el crecimiento lineal normal, actuando conjuntamente con otros factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1), esteroides sexuales, hormonas tiroideas y otros factores paracrinos de crecimiento. La IGF-1 se produce fundamentalmente en el hígado en respuesta al estímulo de la GH y es la mediadora de muchas de las acciones de la GH. Estos IGF van unidos a proteínas de transporte específicas (IGF-BP), que aumentan su vida media y hacen que las concentraciones se mantengan relativamente constantes a lo largo del día, a diferencia de lo que ocurre con la GH. De ellas, la más importante es la IGF-BP3. El nivel máximo de IGF-1 ocurre durante el brote de crecimiento puberal y es responsable de la aceleración del crecimiento en esa etapa de la vida. El crecimiento intrauterino es menos dependiente de GH, pero sí depende de IGF (regulada por mecanismos independientes de la GH) e insulina.

La GH posee varios efectos metabólicos: estimula la incorporación de los aminoácidos a las proteínas y aumenta la liberación de los ácidos grasos libres por los adipocitos. Posee un efecto antagonista de la insulina e inhibe la captación de glucosa por los tejidos.

La GH está controlada por una regulación hipotálámica dual; su secreción se estimula por la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), que es el efecto predominante, y se inhibe por la somatostatina.

La GH es la primera hormona que se altera cuando existe una lesión estructural del hipotálamo, o bien cuando aparece un panhipopituitarismo secundario a radioterapia o cirugía, dando un déficit de GH (Figura 1.5).

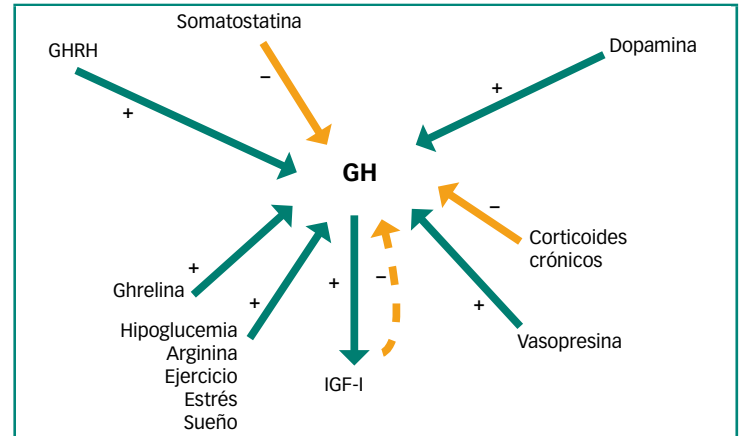


Figura 1.5. Regulación de la hormona de crecimiento.

Recordar

- La GH u hormona de crecimiento realiza muchas de sus acciones a través de IGF-1. Los niveles de IGF-1 se utilizarán en la clínica para descartar exceso de hormona de crecimiento, dado que las concentraciones de IGF-1 son más estables que las de GH, que se secreta de forma pulsátil.

Corticotrofina

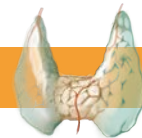
La ACTH se produce en las células corticotróficas, que constituyen el 20% de las células de la hipófisis anterior. Se sintetiza a partir de una molécula precursora, la **proopiomelanocortina** (POMC). Controla la liberación de cortisol a partir de la corteza suprarrenal y, aunque también estimula la liberación de aldosterona, esta última se regula básicamente por el sistema renina-angiotensina. Se libera en pulsos con un ritmo circadiano predominante. Su concentración máxima es a primera hora de la mañana, y la mínima, por la tarde-noche.

La CRH hipotálamica es el regulador principal de la ACTH. La vasopresina también estimula la secreción de ACTH. El estrés, la cirugía, la hipoglucemia y los problemas psíquicos estimulan la liberación de ACTH. El cortisol regula, mediante un sistema de retroalimentación negativa, la liberación de ACTH y CRH.

Gonadotrofinas

La LH y la FSH son liberadas por las células gonadotróficas, que constituyen el 10% de la hipófisis anterior. Son glucoproteínas de tamaño similar y comparten una subunidad α común (que también existe en TSH y gonadotrofina coriónica humana o hCG) y poseen una subunidad β característica. Ambas son liberadas de forma pulsátil bajo la influencia de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), que también se libera de manera pulsátil.

La respuesta de LH y FSH a GnRH varía a lo largo de la vida. La sensibilidad a GnRH es baja hasta el inicio de la pubertad; antes de la pubertad, la respuesta de FSH es mayor que la de LH. Con el desarrollo puberal aumenta la sensibilidad a GnRH y comienza la secreción pulsátil de LH, inicialmente durante el sueño. Durante la vida fértil las pulsaciones de LH aparecen durante el día. Una secreción continua de GnRH, por el contrario, inhibiría la secreción de gonadotrofinas.



Recuerda

- Los pulsos de GnRH son estimuladores para las gonadotrofinas LH y FSH, pero la secreción continua de GnRH o la administración de análogos de liberación lenta inhiben la secreción de gonadotrofinas, lo que tiene un gran interés en el tratamiento de ciertas patologías dependientes de hormonas gonadales como, por ejemplo, el cáncer de próstata o la pubertad precoz.

Prolactina

Las células lactotróficas representan el 10-30% de la glándula hipofisaria normal. Durante el embarazo, la masa celular aumenta hasta un 70% y sus niveles, hasta 10 veces en respuesta al aumento de producción de estrógenos. La prolactina prepara la glándula mamaria para la lactancia a lo largo del embarazo, pero los niveles elevados de estrógenos inhiben la producción de leche y, de esta forma, la lactancia no se inicia hasta que los niveles de estrógenos descienden después del parto. Tras el mismo, la PRL actúa induciendo y manteniendo la producción de leche al mismo tiempo que reduce la función reproductora y el deseo sexual (inhibe a la GnRH hipotalámica).

En condiciones normales, la secreción de PRL se frena por el hipotálamo. Por eso, la concentración de PRL aumenta cuando se destruye el hipotálamo o se comprime el tallo hipofisario. El principal factor hipotalámico inhibidor de PRL es la dopamina, que se sintetiza en el hipotálamo y se transporta por la circulación portal, actuando para inhibir la secreción de PRL sobre los receptores D2.

Existen varios factores y circunstancias que estimulan la PRL: el estrés, las comidas, el ejercicio físico, la anestesia general, la cirugía menor, una lesión en la pared torácica y la succión del pezón (reflejo de Ferguson-Harris), todos ellos, posiblemente, a través de vías neurales; los opiáceos, por su efecto de inhibir la dopamina (al igual que otros fármacos como los neurolepticos o depletores de neurotransmisores, como metildopa y reserpina); los estrógenos, por su acción central directa, y la TRH hipotalámica, que explica la hiperprolactinemia que acompaña al hipotiroidismo primario ▶ MIR 18-19, 91.

Por el contrario, los glucocorticoides y las hormonas tiroideas inhiben débilmente la secreción de PRL (Figura 1.6).

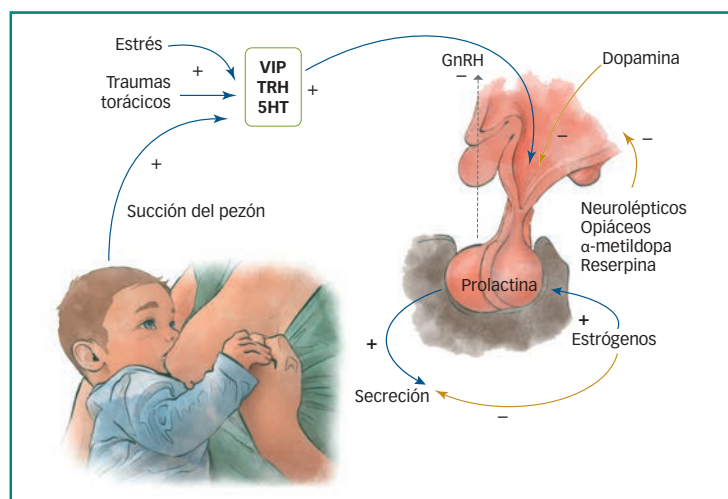


Figura 1.6. Regulación y acciones de la prolactina.

Recuerda

- La prolactina es la única hormona hipofisaria cuyo control hipotalámico es fundamentalmente inhibitorio por parte de la dopamina. Ello hace que en las lesiones que afectan al hipotálamo o al tallo hipofisario se encuentre hiperprolactinemia y no déficit de prolactina, que se objetiva en las lesiones con compromiso puramente hipofisario.

Tirotrofina

La TSH se produce en las células tirotróficas, que constituyen el 5% de las células de la hipófisis anterior. Es una glucoproteína compuesta por una subunidad α que comparte con FSH, LH y gonadotrofina coriónica (hCG) y una subunidad β característica. Es la responsable de la regulación de la síntesis de las hormonas tiroideas y determina el tamaño del tiroides. TRH es un tripéptido que constituye el factor hipotalámico principal que regula la liberación de TSH. Las hormonas tiroideas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) inhiben la producción de TSH por un mecanismo hipofisario directo. Somatostatina, dopamina y glucocorticoides disminuyen la liberación de TSH.

Hormonas neurohipofisarias

Oxitocina y vasopresina (AVP, hormona antidiurética o ADH) se sintetizan como prohormonas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, emigran por los axones neuronales y se almacenan en gránulos secretores dentro de las terminaciones nerviosas de la hipófisis posterior, desde donde se liberan a la circulación. La ADH controla la conservación del agua, mientras que la oxitocina estimula las contracciones uterinas y la eyección de la leche.

Vasopresina

La ADH es un nonapéptido cuya principal función, si no la única, es conservar el agua por un mecanismo de concentración de la orina. Para ello, la hormona se une en el túbulo contorneado distal y en los conductos colectores al receptor V2, potenciando la reabsorción de agua desde la luz tubular hacia el intersticio medular, contribuyendo a mantener constante la osmolaridad plasmática. La ADH en dosis suprafisiológicas puede actuar sobre los receptores V1a y producir vasoconstricción, como ocurre en respuesta a la hipotensión grave. También estimula la liberación de ACTH y GH (receptores V1b).

La liberación de ADH depende de varios estímulos (Figura 1.7):

- Regulación osmótica.** La osmolaridad plasmática es el principal regulador de la liberación de ADH. Los osmorreceptores son neuronas hipotalámicas situadas en estrecho contacto con las neuronas productoras de ADH. Pequeñas variaciones en la osmolaridad plasmática provocan cambios de volumen en los osmorreceptores que estimulan la liberación de ADH. En sujetos sanos el umbral osmótico de ADH se encuentra alrededor de los 280 mOsm/kg, equivalente a 135 mEq/L de concentración plasmática de sodio.
- Regulación por el volumen circulante y la presión arterial.** La disminución del volumen plasmático y/o presión arterial estimula la liberación de ADH (receptores de presión del corazón y grandes arterias) cuando se produce una caída de aquellos superior al 10-20%.

- **Fármacos.** Nicotina, morfina, vincristina, ciclofosfamida, algunos antiepilépticos (carbamazepina) y algunos antidepresivos tricíclicos estimulan la liberación de ADH. Etanol, naloxona, fenitoína y clorpromacina inhiben la liberación de ADH e incrementan la diuresis.
- **Otros.** Náuseas, hipoglucemia aguda, déficit de glucocorticoides, tabaquismo e hiperangiotensinemia estimulan la liberación de ADH. Las náuseas son un potente estímulo que puede aumentar más de 50 veces su secreción incluso sin que existan vómitos.
- **Sed.** Existe una estrecha relación entre la liberación de ADH y la sed, ya que ambas se encuentran reguladas por pequeños cambios de la osmolaridad plasmática. La sed está regulada también por un osmótato situado en el hipotálamo ventromedial.

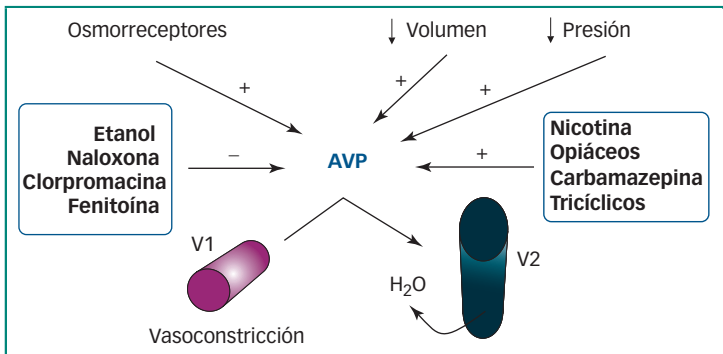


Figura 1.7. Regulación y acciones de la vasopresina.

Recuerda

- La vasopresina u hormona antidiurética es fundamental para controlar el volumen de agua total del organismo. Su control principal se realiza mediante los osmorreceptores, que se activan con osmolaridades superiores a 280 mOsm/L y concentraciones de sodio superiores a 135 mEq/L. Aumentan la reabsorción del agua filtrada mediante la inserción de canales de agua (acuaporina 2) en el túbulo colector medular de las nefronas, permitiendo el paso del agua hacia el intersticio.

Oxitocina

Secretada por la zona paraventricular hipotalámica. El mecanismo de estímulo es el contacto del pezón (succión del lactante). Asimismo, el estímulo del tracto genital (endometrio) favorece su liberación. Su acción se ejerce sobre las células mioepiteliales de la mama, permitiendo la eyección láctea, y sobre el tono y contracciones uterinas. Asimismo, actúa sobre el peristaltismo intestinal, pieloureteral y de la vesícula biliar.

1.3. Hormonas tiroideas

El tiroides adulto (peso 15-20 g) contiene dos lóbulos unidos por un istmo y se sitúa inmediatamente por debajo y por delante de los cartílagos laríngeos. Está formado por acinos o folículos, cuyo epitelio se encarga de sintetizar las hormonas tiroideas, y cuyo interior está formado por una sustancia coloide que contiene la tiroglobulina, proteína fundamental para la síntesis de T4 y T3. En el tiroides existen además otras células, las células parafoliculares o C, encargadas de liberar calcitonina.

Síntesis de hormonas tiroideas

La síntesis de hormonas tiroideas (Figura 1.8) depende de la captación adecuada de yodo por el tiroides.

El yodo penetra en las células tiroideas en forma de yoduro inorgánico que procede de la desyodación de T4 y T3 y de la administración exógena (alimentos, agua, fármacos).

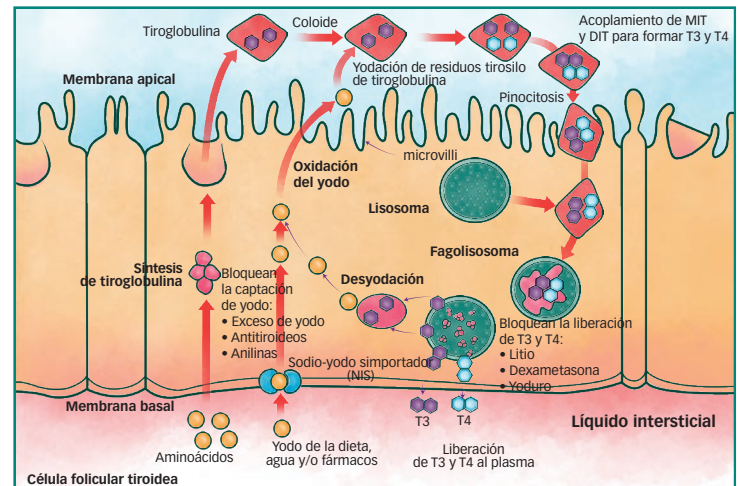


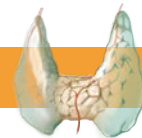
Figura 1.8. Síntesis de hormonas tiroideas. (DIT: diyodotirosina; MIT: monoyodotirosina; T3: triyodotironina; T4: tiroxina).

La síntesis de hormonas tiroideas se puede dividir en cuatro etapas:

1. El yodo se transporta al interior de la célula folicular a través de la membrana basolateral acoplado al flujo de sodio, mediante un **transportador de membrana (sodio-yodo simportador o NIS)**, que lo hace contra gradiente químico y eléctrico, es decir, mediante transporte activo, que consume energía.
2. El yoduro se oxida en un proceso de organificación por la **peroxidasa tiroidea (TPO)** y se une a la tiroglobulina (TG) en la interfase célula-colóide para realizar la yodación de los residuos tirosilo de la tiroglobulina. El paso del yodo en la membrana apical de la célula folicular a la interfase célula-colóide para su organificación se realiza gracias a un transportador de membrana que se conoce como **pendrina**, presente también en el oído interno. Mutaciones en esta proteína producen el **síndrome de Pendred**, de herencia autosómica recesiva, y que cursa con bocio, hipotiroidismo y sordera neurosensorial. Se forman las sustancias precursoras monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT).
3. La **peroxidasa** cataliza el acoplamiento de DIT y MIT para formar T4 y T3.
4. La sustancia coloidal entra por pinocitosis a la célula folicular, donde se une a los lisosomas tiroideos para dar lugar a los fagolisosomas, donde se realiza la **hidrólisis de la tiroglobulina** y la **liberación a la sangre de T4 y T3**.

Recuerda

- La peroxidasa es la enzima más importante en la síntesis de hormonas tiroideas, al ser fundamental en la organificación y la síntesis de T4 y T3.



■ Transporte y metabolismo de hormonas tiroideas

El tiroides es la única fuente de T4 endógena, pero solo produce un 20% de T3. La formación extraglandular, por la 5'-monodesyodación de T4, es la responsable del 80% de los niveles sanguíneos de T3, que posee una potencia metabólica tres veces superior a T4 y es la responsable de la mayor parte de su acción sobre los tejidos. La T4 tiene una vida media de 7 días, mientras que la de la T3 es de menos de 18 horas.

T4 y T3 se unen a las proteínas de la sangre. Se unen en orden decreciente a la globulina fijadora de hormonas tiroideas (TBG), a la transtirretina (TTR o prealbúmina) y a la albúmina. Las hormonas tiroideas se encuentran en equilibrio reversible con sus proteínas transportadoras, estando la mayor parte de la hormona ligada y una pequeña proporción libre, que es la que actúa.

Cuando hay alteraciones en las concentraciones de TBG (Tabla 1.3), pueden existir alteraciones en la cantidad total de hormona tiroidea (T4 total), pero la concentración de hormona libre se mantendrá intacta y la TSH normal.

AUMENTO DE TBG	Hiperestrogenismo: embarazo, recién nacido, anticonceptivos orales Tamoxifeno Aumento síntesis hepática o disminución de aclaramiento: hepatitis crónica activa, cirrosis biliar, porfiria Causa hereditaria
DISMINUCIÓN DE TBG	Hiperandrogenismo Disminución de síntesis hepática: cirrosis, enfermedad sistémica grave Síndrome nefrótico y acromegalia Corticoides a dosis altas Causa hereditaria

Tabla 1.3. Estados de alteración de la concentración de TBG.

Se denomina **hipertiroxinemia eutiroides** a la situación en la que la T4 total está elevada, manteniéndose la T4 libre normal. Entre las causas de la misma se encuentra la elevación de concentración de TBG, así como mutaciones en la TBG, TTR o albúmina.

Existen dos tipos de receptores nucleares de hormonas tiroideas, TR- α y TR- β . El primero se expresa, sobre todo, en cerebro, riñón, gónadas, corazón y músculo esquelético, mientras que el segundo predomina en hipófisis e hígado. La afinidad de la T3 por los receptores es 10-15 veces mayor que la de la T4, lo que explica la mayor potencia de aquella.

Las hormonas tiroideas se metabolizan fundamentalmente (70%) por la desyodación de sus átomos de yoduro. Las desyodasas tiroideas son responsables de la activación de la T4 en T3 en los órganos periféricos, de la inactivación de la T4 en T3 reversa (rT3) y de la inactivación de la T3 en T2. Podemos encontrar distintos tipos de desyodasas:

- **Desyodasa tipo 1 (es una 5'-desyodasa).** Se encuentra en tejidos periféricos (hígado, riñón, músculo y tiroides). Actúa sobre T4 y proporciona T3 a la circulación (actividad aumentada en el hipertiroidismo). La conversión periférica de T4 en T3 disminuye con la administración de propranolol, amiodarona, glucocorticoides, propiltiouracilo, contrastes yodados, así como por el ayuno y el estrés grave, como en los traumatismos o enfermedades graves (Tabla 1.4).
- **Desyodasa tipo 2 (es una 5'-desyodasa).** Se encuentra en cerebro e

hipófisis. Actúa sobre T4 y proporciona T3 local a esos tejidos, manteniendo concentraciones constantes de T3 (se estimula en el hipotiroidismo e inhibe en el hipertiroidismo).

- **Desyodasa tipo 3 (es una 5'-desyodasa).** Se encuentra en cerebro y placenta y protege al feto del exceso de hormonas tiroideas. Desactiva T4 en T3r y T3 en T2. Se estimula ante el hipertiroidismo materno y se inhibe en el hipotiroidismo materno.

Feto y neonato prematuro

Ayuno y desnutrición

Enfermedad sistémica grave, traumatismo o posoperatorio

Fármacos: amiodarona, propranolol, contrastes yodados, propiltiouracilo

Tabla 1.4. Estados asociados a una disminución de la conversión periférica de T4 en T3.

■ Regulación de la función tiroidea

La función tiroidea está regulada por dos mecanismos fundamentales (Figura 1.9), un mecanismo supratiroideo mediado por la **TSH hipofisaria**, y un mecanismo intratiroideo que depende de los cambios del **yodo orgánico glandular**. La secreción de TSH depende de dos mecanismos opuestos sobre la célula tirotrófica; la TRH hipotalámica se encarga de estimular la secreción de TSH, mientras que las hormonas tiroideas inhiben su liberación por un mecanismo de retroalimentación negativa.

Esta regulación negativa se produce sobre la célula tirotrófica (el mecanismo fundamental) y sobre la secreción de TRH. El responsable principal de esta acción a nivel hipofisario es la T3. Los glucocorticoides, la somatostatina y la dopamina inhiben la secreción de TSH, mientras que los estrógenos aumentan la respuesta a TRH. El déficit de yodo aumenta la vascularización del tiroides y la expresión del NIS, estimulando la captación de yodo. El exceso de yodo produce una inhibición transitoria de la producción de hormonas tiroideas (efecto Wolff-Chaikoff) en el tiroides sano, que puede ser más duradero en sujetos con autoinmunidad tiroidea positiva.

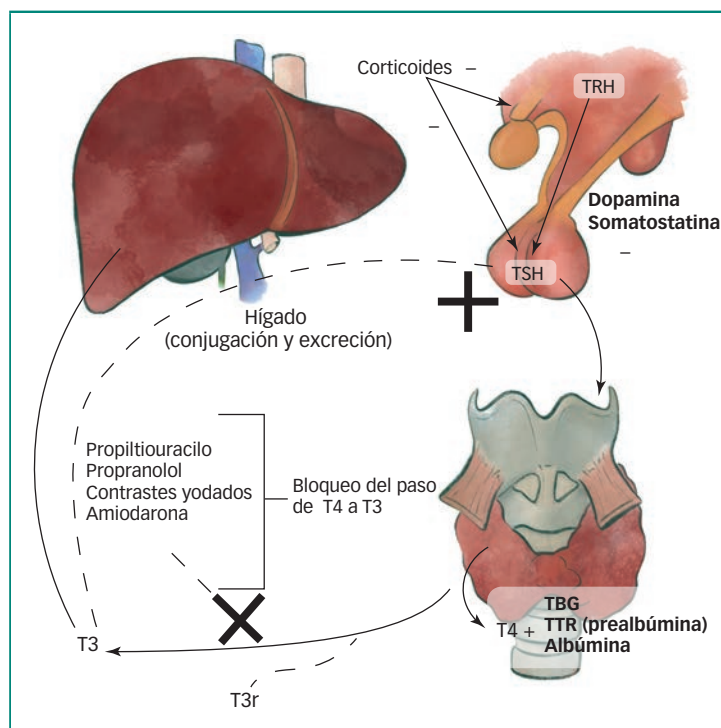


Figura 1.9. Regulación de las hormonas tiroideas.

1.4. Hormonas suprarrenales

■ División funcional de las glándulas suprarrenales

Dentro de las glándulas suprarrenales se distingue:

- **Corteza.** De origen mesodérmico, presenta dos capas:
 - Glomerular (mineralocorticoides: aldosterona).
 - Fasciculorreticular (glucocorticoides: cortisol; andrógenos: DHEA).
- **Médula.** De origen ectodérmico, pertenece al sistema simpático. No es imprescindible para la vida. Contiene células cromafines pertenecientes al sistema APUD. Segrega principalmente adrenalina y, en menor proporción, noradrenalina.

■ Fisiología de los esteroides

El precursor de los esteroides es el colesterol. Cada zona de la corteza suprarrenal se encarga de la síntesis de una hormona específica; la zona externa (glomerular) se encarga de la síntesis de aldosterona, y la zona interna (fasciculorreticular) participa en la síntesis de cortisol y de los andrógenos suprarrenales (**Figura 1.10**).

La secreción de cortisol presenta un ritmo circadiano muy pronunciado, como el de ACTH (niveles máximos por la mañana y bajos por la tarde-noche). El cortisol circula unido a dos tipos de proteínas, transcortina o globulina transportadora de cortisol (CBG), de alta afinidad, y albúmina, de baja afinidad y alta capacidad. Solo el 5% de la hormona circula libre y está disponible para ejercer su actividad biológica. El cortisol es metabolizado fundamentalmente en el hígado por la 11- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa.

Existen dos isoenzimas:

- **Tipo 1 (11-β-HSD-1).** Transforma la cortisona en cortisol (expresada principalmente en el hígado, confiere bioactividad a la cortisona administrada vía oral).
- **Tipo 2 (11-β-HSD-2).** Convierte el cortisol en el metabolito inactivo cortisona (se expresa a nivel renal junto al receptor de mineralocorticoides).

La aldosterona se une a proteínas en una proporción de un 50%. Por ello, más del 75% de la hormona circulante se inactiva durante el primer paso a través del hígado.

Los esteroides difunden pasivamente a través de la membrana celular y se unen a receptores intracelulares. Existen dos subtipos de receptores de esteroides suprarrenales:

- **Tipo I.** A través del que se ejerce el efecto mineralocorticoide.
- **Tipo II.** A través del que se ejerce el efecto glucocorticoide.

El cortisol se une tanto a los receptores de tipo I como a los de tipo II con la misma afinidad, mientras que la aldosterona se une solo a los de tipo I. La 11- β -HSD-2 inactiva el cortisol a nivel renal evitando así el efecto mineralocorticoide del mismo (Figura 1.11).

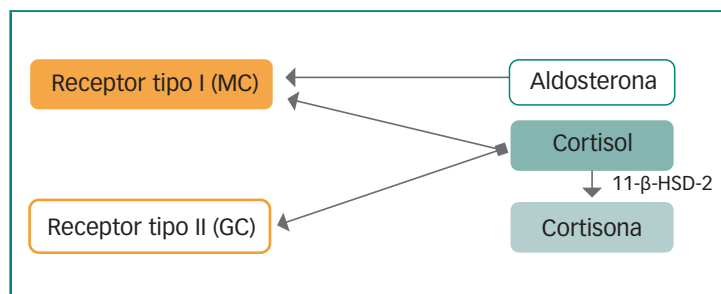


Figura 1.11. Receptores de esteroides suprarrenales.

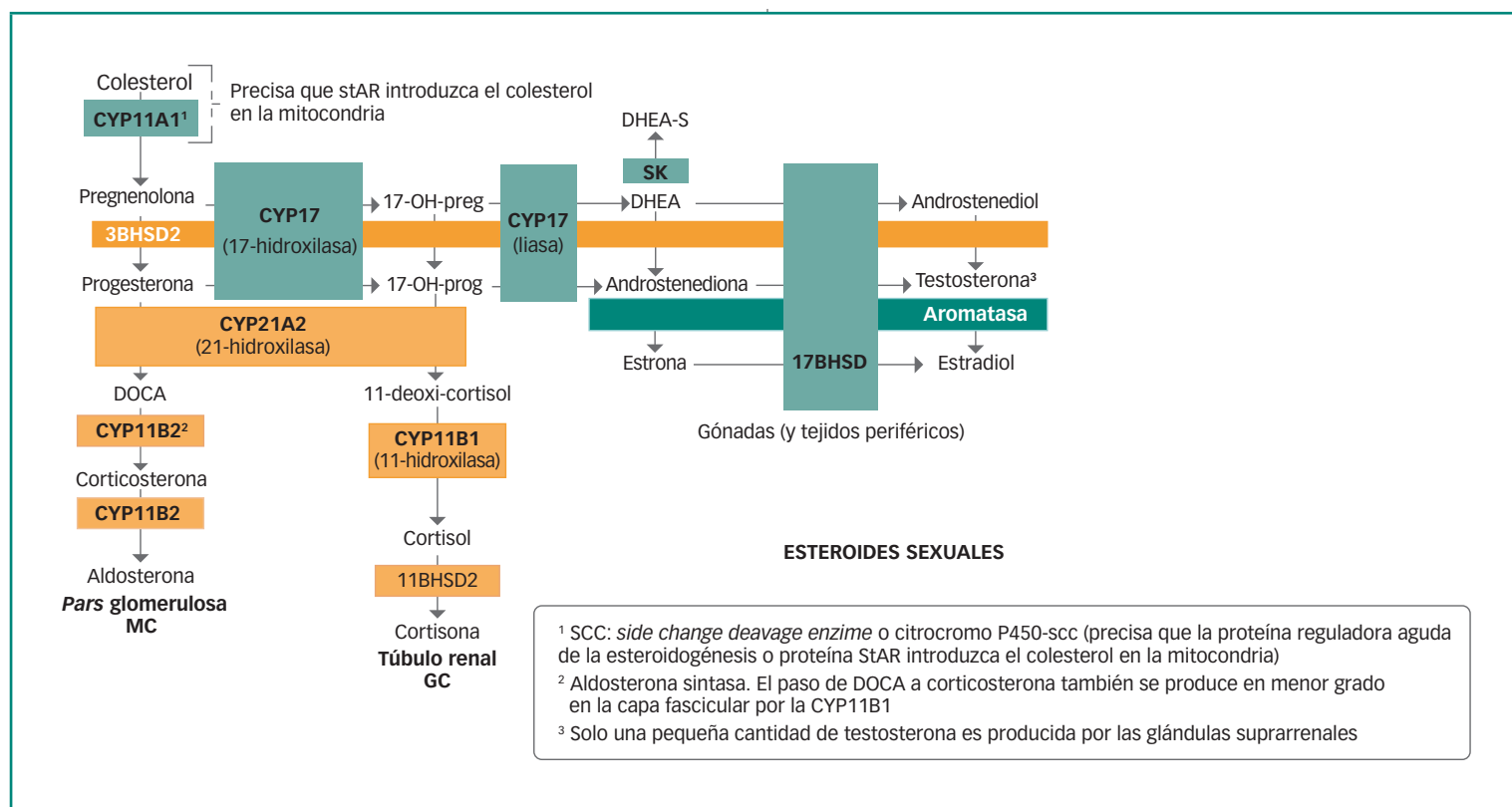
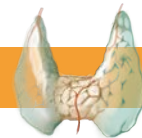


Figura 1.10. Esteroidogénesis suprarrenal.



Recuerda

- Los glucocorticoides pueden ejercer efectos tanto glucocorticoides puros a través del receptor tipo II, como mineralocorticoides a través del receptor tipo I.
- La selectividad se consigue en el riñón por la inactivación del cortisol a la cortisona mediante la 11- β -HSD-2. Ello explica que, en situaciones de existencia de grandes cantidades de cortisol, bien en el síndrome de Cushing o como en la administración farmacológica, se evidencie el efecto mineralocorticoide. También en situaciones en las que se pierde la actividad de la 11- β -HSD-2 se produce el llamado exceso aparente de mineralocorticoides.

Fisiología del eje renina-angiotensina-aldosterona

La **renina** es una enzima producida y almacenada en los gránulos de las células yuxtaglomerulares.

Actúa sobre el angiotensinógeno (globulina sintetizada en el hígado) produciendo angiotensina I. Esta se transforma por la enzima de conversión (ECA), presente en múltiples tejidos, especialmente en el endotelio vascular del pulmón, hacia angiotensina II, que estimula la síntesis de aldosterona en la zona glomerular de la corteza suprarrenal.

La liberación de renina está controlada por diversos factores (Figura 1.12):

- **Estímulos de presión**, vehiculizados por las células yuxtaglomerulares, que actúan como barorreceptores. La disminución de la presión de perfusión renal estimula la síntesis de renina. Es el factor más importante.
- **Células de la mácula densa** que actúan como quimiorreceptores. Son células íntimamente relacionadas con las células yuxtaglomerulares y son sensibles a la concentración de sodio o cloro en el túbulo distal inicial. El exceso de sodio en el líquido tubular produce vasoconstricción de la arteriola aferente e inhibe la producción de renina en las células yuxtaglomerulares (*feedback* tubuloglomerular). Por el contrario, la disminución de la concentración de sodio o cloro en dicho segmento estimularía la producción de renina y una vasodilatación de la arteriola aferente del glomérulo.
- **Sistema nervioso simpático**. Estimula la liberación de renina, en respuesta a la bipedestación.
- **Potasio**. Ejerce un doble mecanismo en la regulación del eje. Por un lado estimula directa y potentemente la producción de aldosterona a nivel suprarrenal, y por otro, inhibe la producción de renina en la célula yuxtaglomerular del riñón.
- **Angiotensina II**. Ejerce una retroalimentación negativa sobre la liberación de renina.
- **Péptidos natriuréticos**. Inhiben la liberación de renina.

La **angiotensina II** influye en la homeostasis del sodio. Sus acciones se ejercen a través de sus receptores tipo 1 y 2 (AT1 y AT2), aunque la mayoría de las acciones se realizan a través del receptor tipo 1. Entre ellas destacan el aumento de la reabsorción de sal en el túbulo proximal, la contracción de las arteriolas aferente y eferente renales (más esta última), la liberación de aldosterona, la estimulación del centro de la sed y parece que también la síntesis y liberación de ADH. Además, produce vasoconstricción directa.

La **aldosterona** actúa como regulador del volumen del líquido extracelular y controla el metabolismo del potasio. El volumen se regula por la acción directa de la aldosterona sobre el transporte renal tubular de sodio; actúa sobre el túbulo contorneado distal, aumentando la reabsorción de sodio incrementando la eliminación de potasio (y de hidrogeniones) en la orina.

Los mecanismos primarios de control de la aldosterona son tres:

- **Sistema renina-angiotensina** (estimulación). Es el más importante.
- **Potasio** (estimulación).
- **ACTH** (estimulación). Su importancia es secundaria.

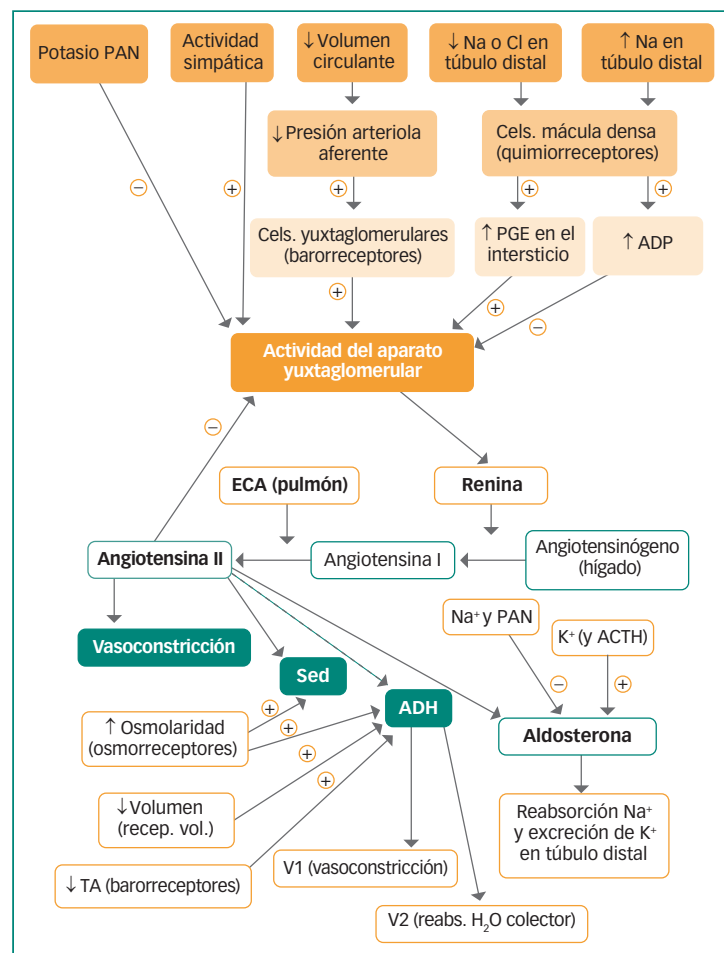


Figura 1.12. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Recuerda

- Como la ACTH no es el estímulo principal para la secreción de los mineralocorticoides, en la insuficiencia suprarrenal secundaria (déficit de ACTH) los niveles de aldosterona son normales, por lo que no suelen existir alteraciones en el equilibrio ácido-base ni en el potasio.
- La hiperpotasemia estimula de manera directa la liberación de aldosterona (efecto más importante) e inhibe al mismo tiempo la liberación de renina.
- La disminución del volumen circulante y de la presión arterial estimula el eje renina-angiotensina-aldosterona y la liberación de ADH.
- El aumento de la osmolaridad y la sobrecarga de sodio estimulan la sed y la liberación de ADH e inhiben la liberación de aldosterona.

La sobrecarga de sodio, el péptido atrial natriurético y la dopamina inhiben la secreción de aldosterona. Cuando se realiza una infusión intravenosa de aldosterona, se produce un aumento de la reabsorción renal de sodio que desaparece en 3-5 días.

Esto se denomina **fenómeno de escape** y solo ocurre con el sodio, lo que explica que en el hiperaldosteronismo primario no existan edemas ni hipernatremia. Se ha implicado un aumento del PAN en la génesis de este fenómeno.

El potasio y los hidrogeniones no sufren dicho mecanismo de escape y, por ese motivo, en el hiperaldosteronismo primario hay tendencia a la hipopotasemia y la alcalosis metabólica.

Recuerda

- La aldosterona produce un aumento de la reabsorción de sodio y un aumento en la eliminación de potasio e hidrogeniones, lo que explica que en el hiperaldosteronismo primario aparezcan hipopotasemia y alcalosis metabólica. El fenómeno de escape, que aparece entre 3-5 días tras la infusión de aldosterona y está mediado en gran parte por péptidos natriuréticos, evita la aparición de edemas por la retención de sodio en esta patología.

Fisiología de los glucocorticoides

Las concentraciones de **ACTH** y **cortisol** aumentan rápidamente en situaciones de estrés físico (traumatismos, cirugía) o psíquico (ansiedad, depresión), hipoglucemia y fiebre. El cortisol, que es el principal glucocorticoide, ejerce su efecto sobre el metabolismo intermediario al actuar sobre los receptores de tipo II.

Los glucocorticoides aumentan la glucemia, ya que actúan como hormonas contrainsulares e inhiben la liberación de insulina. De esta forma, se inhibe la captación de glucosa por los tejidos, se estimula la gluconeogénesis hepática (síntesis de glucosa) y se aumenta la glucogenogénesis (síntesis de glucógeno) a nivel hepático.

El efecto sobre el metabolismo proteico es fundamentalmente catabólico, aumenta la degradación de proteínas y la eliminación de nitrógeno. Inhiben la síntesis de ácidos nucleicos en la mayoría de los tejidos, excepto en el hígado, donde estimulan la síntesis de ARN. Estimulan la movilización de los lípidos y estimulan la lipasa celular (estimulan la lipólisis).

Los glucocorticoides tienen, además, otra serie de propiedades:

- Antiinflamatorias, alteran la inmunidad celular (disminuyen los linfocitos T) y humoral, y suprimen la fiebre.
- Sobre las células sanguíneas producen leucocitosis con neutrofilia y eosinopenia.
- Modifican la conducta.
- Contribuyen a mantener el volumen del líquido extracelular, favoreciendo el aclaramiento de agua libre (inhiben ADH y estimulan PAN), evitando la intoxicación hídrica.
- Poseen también acciones mineralocorticoideas débiles.

Cuando sus concentraciones están elevadas (p. ej., síndrome de Cushing), sobrepasan la capacidad metabólica de la 11- β -HSD-2 a nivel renal y se unen al receptor tipo I ejerciendo un efecto mineralocorticoide (aumento en la reabsorción de sodio y eliminación urinaria de potasio).

Andrógenos suprarrenales

Los principales andrógenos suprarrenales son la **dehidroepiandrosterona** (DHEA), y su forma sulfatada (DHEA-S), y la **androstendiona**. El 90% de estas hormonas se produce en las glándulas suprarrenales.

Estas hormonas tienen una mínima actividad androgénica, aunque pueden transformarse en testosterona en tejidos periféricos (foliculo piloso, tejido adiposo, próstata, glándulas sebáceas y genitales externos).

DHEA y DHEA-S se metabolizan por reducción y conjugación hepática, y sus metabolitos se eliminan como 17-cetosteroides en orina.

Médula suprarrenal

La secreción de **catecolaminas** se produce tras la liberación de acetilcolina en fibras posganglionares simpáticas de la médula suprarrenal durante el estrés, el ejercicio, la hipoglucemia, la angina, las hemorragias, la cirugía, la anestesia, la anoxia, etc.

Las catecolaminas producen un aumento de la glucemia por producción de glucosa hepática (efecto β) e inhibición de insulina (efecto α) y estimulan la lipólisis (Tabla 1.5).

α -1	Constricción del músculo liso
α -2	Presinápticos inhibitorios
β -1	Aumento de frecuencia y contractilidad cardíaca
β -2	Vasodilatación del músculo esquelético, broncodilatación, relajación uterina
β -3	Activan la termogénesis

Tabla 1.5. Efectos de la estimulación de los diferentes receptores adrenérgicos.

El catabolismo de las catecolaminas se realiza por dos enzimas: la COMT (catecol-O-metiltransferasa) y la MAO (monoaminooxidasa) (Figura 1.13).

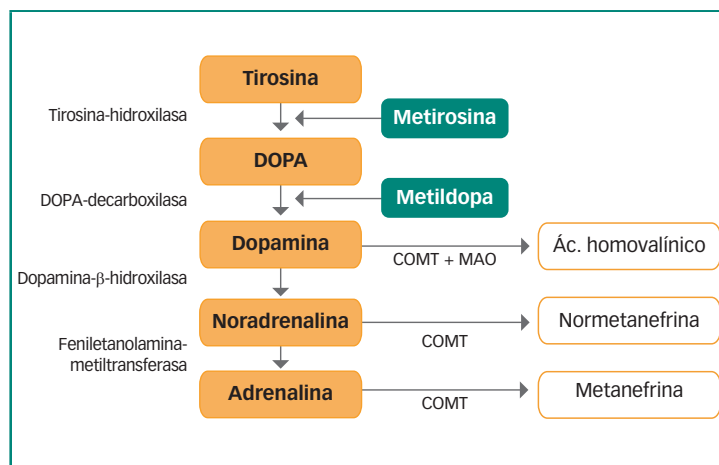
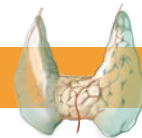


Figura 1.13. Síntesis y metabolismo de las catecolaminas.



1.5. Hormonas gonadales

■ Ovario

Estrógenos

En la mujer no gestante, el ovario es el principal productor de estrógenos. El **17- β -estradiol** es el principal estrógeno ovárico. Son necesarios para el ciclo menstrual y la gestación. En la pubertad, estimulan el crecimiento del útero, las trompas, la vagina y los genitales externos, y son los responsables de la fusión de las epífisis y del cese del crecimiento tanto en varones como en mujeres. En la gestante, se producen en mayor cantidad en la placenta, siendo el **estriol** el predominante. En la mujer posmenopáusica predomina la **estrona**.

Progesterona

Es esencial para la reproducción y la gestación. Su producción comienza en la segunda parte del ciclo menstrual, con la aparición del cuerpo lúteo (**Figura 1.14**). En el embarazo se produce, primero, por el cuerpo gravídico y, después, en la placenta. La progesterona, entre otras, realiza las siguientes funciones:

- Favorece los cambios secretorios en trompas y endometrio, necesarios para la implantación del huevo fecundado, y estimula el desarrollo final de los lobulillos y alvéolos de la glándula mamaria. Aumenta la temperatura corporal y estimula la respiración.
- Produce una relajación del músculo liso y, al contrario que los estrógenos, un aumento del espesor del tapón de moco cervical.

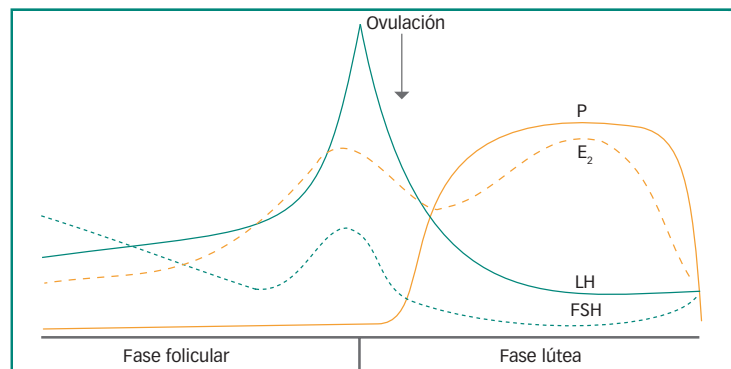


Figura 1.14. Cambios hormonales con el ciclo menstrual normal.

Andrógenos

Son la **androstendiona** y la **testosterona**. Los andrógenos y estrógenos circulan en su mayoría unidos a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

■ Otras hormonas no esteroideas

- **Hormona antimülleriana.** Inhibe el excesivo reclutamiento de folículos primarios por la acción de FSH. Su valor se correlaciona con el número de ovocitos presentes en el ovario, por lo que resulta útil para medir la "reserva ovárica" en pacientes en estudio de infertilidad.

- **Relaxina.** Inhibe las contracciones uterinas espontáneas, estimula el crecimiento tubuloalveolar de la mama.
- **Inhibina folicular (inhibina B).** Ejerce un efecto de retroalimentación negativa sobre FSH.
- **Activina.** Producida por las células de la granulosa, ejerce un efecto autocrino, incrementando la expresión del receptor de FSH en las propias células de la granulosa.

■ Testículo

Funcionalmente, se puede dividir en dos tipos de células con funciones diferentes (**Figura 1.15**): las **células intersticiales de Leydig** y las **células de Sertoli**.

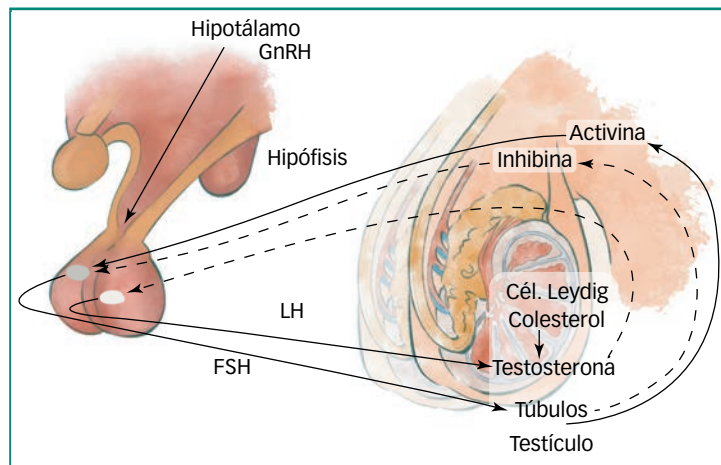


Figura 1.15. Espermatogénesis y secreción de testosterona.

Células intersticiales de Leydig

Sintetizan testosterona (principal hormona testicular) en respuesta a LH. La testosterona se une en la sangre a dos proteínas transportadoras: la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y la albúmina. Solo un 1-3% de la testosterona es libre. La testosterona se convierte en **dihidrotestosterona**, más potente que aquella, mediante la 5- α -reductasa.

Células de Sertoli

Presentes en los túbulos seminíferos, **favorecen la espermatogénesis**. Son estimuladas por la FSH. Producen proteínas fijadoras de andrógenos (ABP), la inhibina testicular, el inhibidor del plasminógeno y la hormona antimülleriana (AMH). La AMH en el varón aumenta progresivamente hasta la pubertad y se utiliza en la práctica clínica como marcador de tejido testicular en la evaluación de trastornos del desarrollo sexual y en caso de sospecha de azoospermia secretora.

Recuerda

- La testosterona va unida en plasma fundamentalmente a la SHBG y solo una pequeña parte (entre el 1-3%) es libre, que es la que realiza la acción androgénica. Para calcular la fracción libre existen fórmulas que la estiman a partir de las concentraciones de testosterona total y de los niveles de SHBG en sangre.

1.6. Hormonas pancreáticas

El **páncreas** es un órgano en el que se desarrollan funciones tanto exocrinas como endocrinas. Está formado por un conjunto de ductos y acinos, que constituyen el páncreas exocrino, y unas pequeñas asociaciones de células endocrinas especializadas, denominadas **islotos pancreáticos** o **islotos de Langerhans** (Figura 1.16).

Los islotos de Langerhans producen al menos cuatro tipos de secreciones endocrinas y están inervados por fibras simpáticas y parasimpáticas que regulan esta secreción. Los islotos constituyen alrededor de 5 a 20% de la masa celular pancreática.

En los islotos existen **cinco tipos celulares**:

- **Células beta (β).** Producen y liberan insulina, hormona que regula el nivel de glucosa en la sangre, facilitando el uso de la glucosa por parte de las células y retirando el exceso de la glucosa que se almacena en el hígado en forma de glucógeno. Constituyen alrededor de 70% de las células de los islotos.
- **Células alfa (α).** Sintetizan y liberan glucagón, que aumenta el nivel de glucosa sanguínea al estimular la formación de este carbohidrato a partir del glucógeno almacenado en los hepatocitos. Representan entre 10 y 20% del volumen de los islotos y se distribuyen de forma periférica.
- **Células delta (δ).** Producen somatostatina, hormona que se cree regularía la producción y liberación de la insulina por las células (β), así como

la producción y liberación de glucagón por las células (α). Constituyen alrededor de 5% de las células de los islotos.

- **Células PP.** Producen polipéptido pancreático.
- **Células épsilon (ϵ).** Hacen que el estómago produzca y libere la hormona ghrelina.

Por tanto, la función del islote no es solo secretar insulina y otras hormonas pancreáticas, sino que se puede considerar como un órgano complejo cuya misión principal es mantener la homeostasis de la glucosa.

Insulina

Es una **proteína globular pequeña** constituida por dos cadenas peptídicas, cadena A (21 aminoácidos) y cadena B (30 aminoácidos), unidas por dos puentes disulfuro. Un tercer puente disulfuro conecta los residuos 6 y 11 de la cadena A.

La hormona contiene una alta proporción de residuos hidrofóbicos y se asocia con facilidad formando dímeros por la formación de puentes de hidrógeno entre los extremos C terminal de la cadena B (Figura 1.17). En presencia de Zn estos dímeros pueden asociarse formando hexámeros.

Estas interacciones pueden tener cierta importancia clínica para la síntesis de distintos tipos de insulina, ya que los monómeros y dímeros difunden con facilidad en la sangre, mientras que los hexámeros lo hacen con más lentitud.

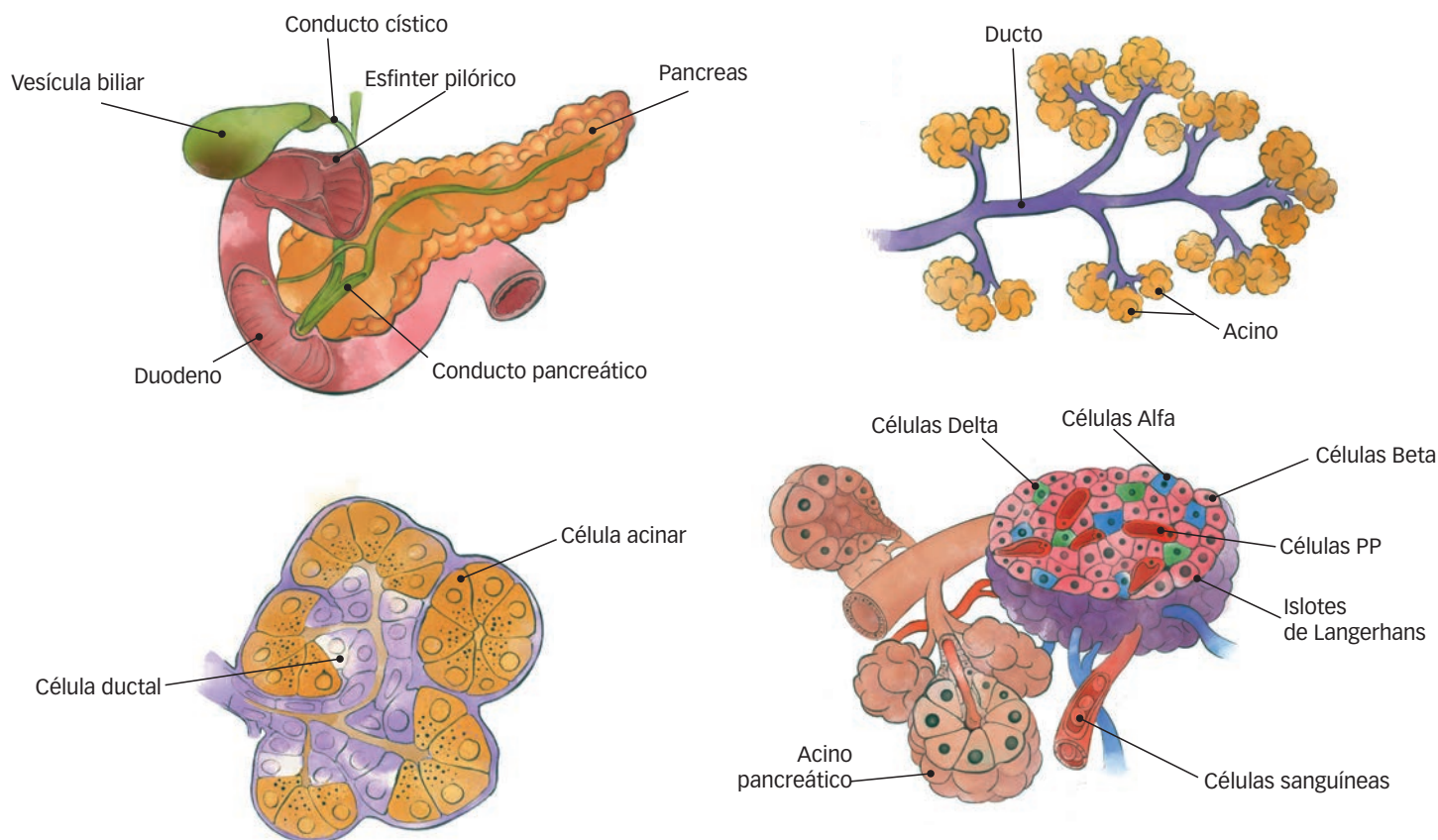


Figura 1.16. Histología del páncreas.

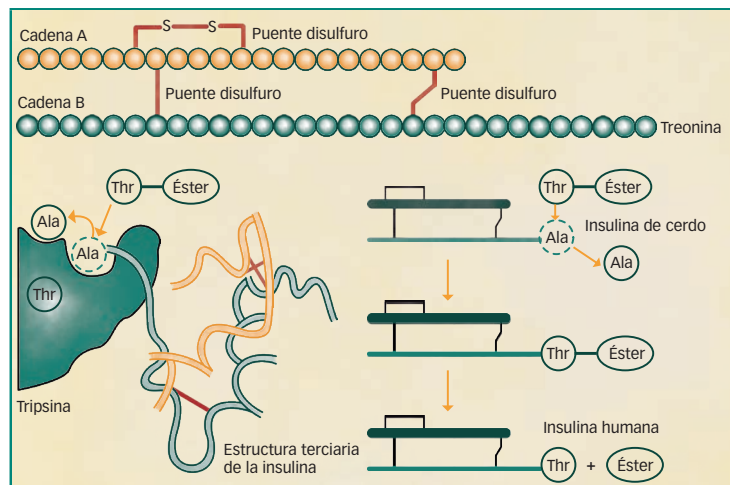
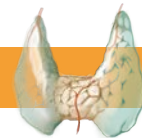


Figura 1.17. Estructura primaria (secuencia) de la insulina humana.

La insulina se sintetiza como una preprohormona grande que es hidrolizada por una peptidasa, y se forma la proinsulina. La hidrólisis de la proinsulina conduce a la formación de las dos cadenas de insulina. Además, se forman cantidades equimolares de **péptido C**, por lo que puede considerarse un marcador de reserva insulínica. La insulina y el péptido C se almacenan en cantidades equimolares en los gránulos de secreción. Cuando llega un estímulo apropiado, los gránulos se fusionan con la membrana plasmática liberándolas a circulación.

Aunque la secreción de insulina es controlada por una serie compleja de señales nerviosas (neurotransmisores), hormonales (hormonas gastrointestinales) y nutricionales (Figura 1.18) la glucosa está considerada como la primera señal reguladora de la secreción de insulina.

La concentración límite de glucosa para la secreción de insulina es de 80 a 100 mg/dL, que corresponde a los niveles de glucosa plasmática en el ayuno. La máxima respuesta es obtenida a concentraciones de glucosa de 300 a 500 mg/dL.

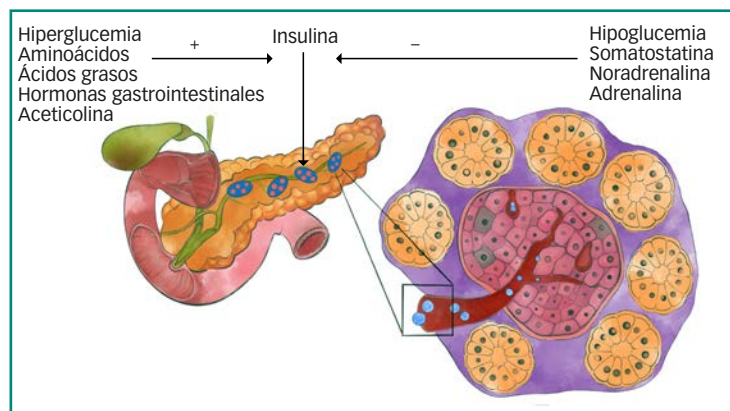


Figura 1.18. Regulación de la liberación de insulina por las células β .

El transporte de glucosa hacia el interior de las células depende de la presencia en la membrana celular de moléculas transportadoras de la misma: **transportadores dependientes del sodio** (transportan glucosa contra un gradiente de concentración) y **transportadores GLUT**. Estos últimos constituyen una gran familia de transportadores que comprende al menos cinco tipos diferentes de proteínas (GLUT-1 a GLUT-6), que movilizan la glucosa mediante procesos de difusión facilitada y tienen una amplia distribución en los tejidos.

De estas moléculas, la más importante en la homeostasis de la glucosa es la proteína GLUT-4, pues no solo es la principal molécula con capacidad para responder a la insulina, sino que, a diferencia de los demás transportadores de glucosa que se encuentran en la superficie de las células todo el tiempo, el GLUT-4 es almacenado en el interior de las células, y en presencia de insulina se incrementa su translocación a la membrana celular.

Los distintos transportadores de glucosa se distribuyen de forma diferente en los distintos tejidos. En las células β , el transportador más importante parece ser el GLUT-2 (independiente de insulina), que se localiza de preferencia en las zonas de membrana cercanas a las células endocrinas. El GLUT-2 se asocia a una glucocinasa, que transforma la glucosa en glucosa-6-fosfato que se incorporará a la vía de la glucólisis para producir ATP. Mutaciones en heterocigosis de esta glucocinasa pueden provocar diabetes monogénica MODY-2.

El aumento de ATP inhibe la actividad de un canal de potasio sensible a ATP (zona de unión de las sulfonilureas), lo que induce la despolarización de la membrana, la entrada de calcio y la liberación de insulina y péptido C por exocitosis **MIR 15-16, 39-BQ**.

La insulina está contenida en gránulos de secreción y es liberada tras la fusión de la membrana de estos con la membrana plasmática. Este proceso es desencadenado por el aumento de la concentración de calcio intracelular (Figura 1.19).

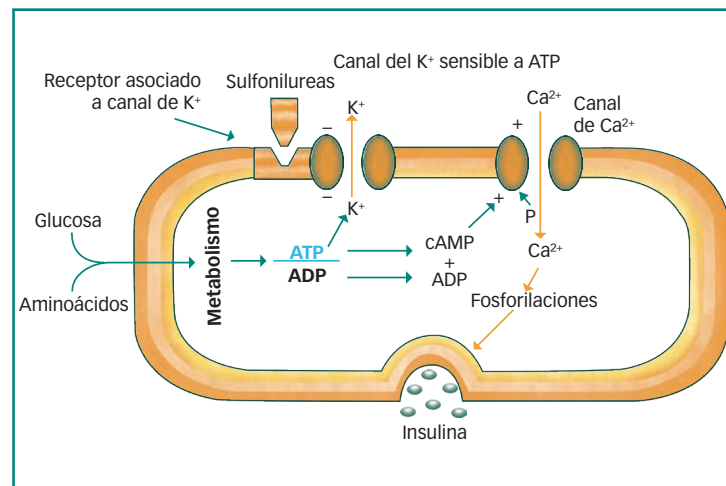


Figura 1.19. Mecanismo de secreción de insulina.

La acción neta de la insulina es disminuir los niveles de glucosa en sangre. Sobre el metabolismo de lípidos tiene un efecto lipogénico, favoreciendo su síntesis. La insulina es un potente inhibidor de la lipólisis, por lo que ejerce un efecto anabólico indirecto. Sobre las proteínas también tiene un efecto anabólico, estimulando su síntesis y retardando su degradación.

De manera más detallada, las **funciones** de la insulina son:

- La insulina desempeña una función central en el **control del metabolismo intermediario**. Controla el consumo y la movilización de compuestos energéticos en el estado posprandial, gracias a sus diversos efectos sobre las células sensibles a la hormona. Su efecto central es permitir la entrada de glucosa a las células, en particular del hígado, el tejido graso y el músculo, para su utilización o almacenamiento como glucógeno hepático o muscular.

- La insulina ejerce un **papel anabólico o ahorrativo**. Aumenta la captación de sustratos combustibles por las células, el almacenamiento de moléculas almacenadoras de energía (triglicéridos y glucógeno) y la biosíntesis de macromoléculas (ácidos nucleicos y proteínas). Los efectos específicos consisten en el aumento de la captación de glucosa, la disminución de la gluconeogénesis, el aumento de la síntesis de ácidos grasos y triacilglicéridos (TG), el aumento de la síntesis de glucógeno y la disminución de su degradación, y el aumento de la captación de aminoácidos con la consiguiente activación de la síntesis de proteínas.
- En presencia de insulina se activan al menos cuatro diferentes sistemas de transporte de aminoácidos, por lo que **favorece el transporte de aminoácidos al interior de las células** (hepatocitos, células del músculo esquelético y fibroblastos), estimulando de manera indirecta la síntesis de proteínas.
- Disminuye la actividad lisosomal, **disminuyendo el catabolismo intracelular de las proteínas** en las células musculares y hepáticas.

■ Glucagón

El glucagón es un **péptido lineal de 29 aminoácidos**. Se sintetiza inicialmente en forma de un precursor, el proglucagón. La secreción de glucagón es pulsátil y puede ejercer sus efectos en pocos minutos y disiparse con rapidez. Aumenta en la ingesta de proteínas y el ejercicio y, sobre todo, en la hipoglucemia. Se inhibe por la ingesta de hidratos de carbono, la hiperglucemia y por la somatostatina.

El glucagón es liberado al torrente sanguíneo por las células α de los islotes. Actúa como **hormona contrarreguladora de la insulina**, desempeñando una función importante en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Su papel fisiológico más importante es aumentar los niveles de glucosa en sangre. Para aumentar los niveles de glucosa, el glucagón promueve la liberación de glucosa por el hígado aumentando la glucogenolisis y la gluconeogénesis, disminuyendo la glucogenogénesis.

En cuanto al metabolismo lipídico, el glucagón dirige los ácidos grasos libres que entran al hepatocito hacia la α -oxidación, considerándose, por este motivo, una hormona cetogénica. En el tejido adiposo, estimula a la lipasa sensible a hormonas aumentando la lipólisis y el envío de ácidos grasos al hígado.

■ Somatostatina

Es un **péptido cíclico de 14 aminoácidos**. La somatostatina ejerce sus acciones en diferentes tejidos diana incluyendo páncreas, cerebro, intestino, suprarrenales, tiroides, riñón, sistema muscular y sistema inmune.

De forma preferente va a actuar como un **factor inhibidor**, regulando un gran número de procesos fisiológicos incluyendo la inhibición de secreciones endocrinas y exocrinas, modulación de la neurotransmisión, funciones motoras, inhibición de la motilidad intestinal, absorción de nutrientes y iones, contractibilidad muscular y proliferación celular.

Los efectos fisiológicos de la somatostatina están mediados por la unión a receptores específicos en la membrana plasmática que han sido identificados tanto en tejidos normales como en tejidos neoplásicos.

Se han identificado al menos cinco receptores distintos para somatostatina, que se nombran como sst1 a sst5 (**Tabla 1.6**).

Los receptores para somatostatina están ampliamente distribuidos en los diferentes tejidos, desde el sistema nervioso central al páncreas e intestino, hipófisis, riñón, tiroides, pulmón y células inflamatorias y del sistema inmune. Se han descrito también receptores en una gran variedad de adenomas, incluyendo adenocarcinomas de próstata, riñón, colon, ovario, linfomas, astrocitomas, neuroblastomas y meduloblastomas.

TEJIDO	TIPO DE RECEPTOR	ACCIÓN
Hipófisis	sst1, sst2 y sst5	Inhibe la GH
Páncreas	sst2	Inhibe la liberación de glucagón
	sst5	Regula negativamente la secreción de insulina Inhibe la liberación de histamina y gastrina
Estómago	sst2	Inhibe la secreción intestinal iónica
	sst1 y sst2	Inhibe la secreción intestinal iónica
	sst3	Estimula la relajación gástrica e intestinal
Colon	sst5	Facilita la contracción del colon
Tumores neuroendocrinos	sst2	Inhibe la proliferación tumoral

Tabla 1.6. Distribución de tipos de receptores de somatostatina en distintos tejidos.

■ Polipéptido pancreático

Es un péptido de 36 aminoácidos cuya secreción se ve estimulada por la ingestión de proteínas y por la acción vagal.

Su función más clara parece consistir en la inhibición de la secreción exocrina del páncreas. También inhibe la secreción biliar y los complejos motores migratorios intestinales.

1.7. Sistema incretínico

Hoy sabemos que la homeostasis de la glucosa depende de la interacción de un grupo de hormonas: insulina producida por la célula β , glucagón, producido por células α pancreáticas, y péptidos gastrointestinales como GLP-1 y GIP (**Figura 1.20**).

El papel de los péptidos gastrointestinales sobre el metabolismo de la glucosa queda ilustrado por lo que se conoce como **efecto incretínico**, a través del cual la glucosa oral tiene una mayor capacidad de secreción insulínica que la glucosa endovenosa.

Este efecto incretínico está mediado por varios péptidos gastrointestinales, particularmente GLP-1, que es producido a partir del gen del proglucagón en las células L del intestino delgado y es secretado en respuesta a los nutrientes. GLP-1 ejerce su función fundamental estimulando la secreción de insulina en la célula β -pancreática, de una manera dependiente de glucosa, restaurando tanto la primera como la segunda fase de la secreción de insulina. También se produce un enlentecimiento en el vaciamiento gástrico, inhibe la secreción inapropiada de glucagón y reduce la ingesta de alimentos.

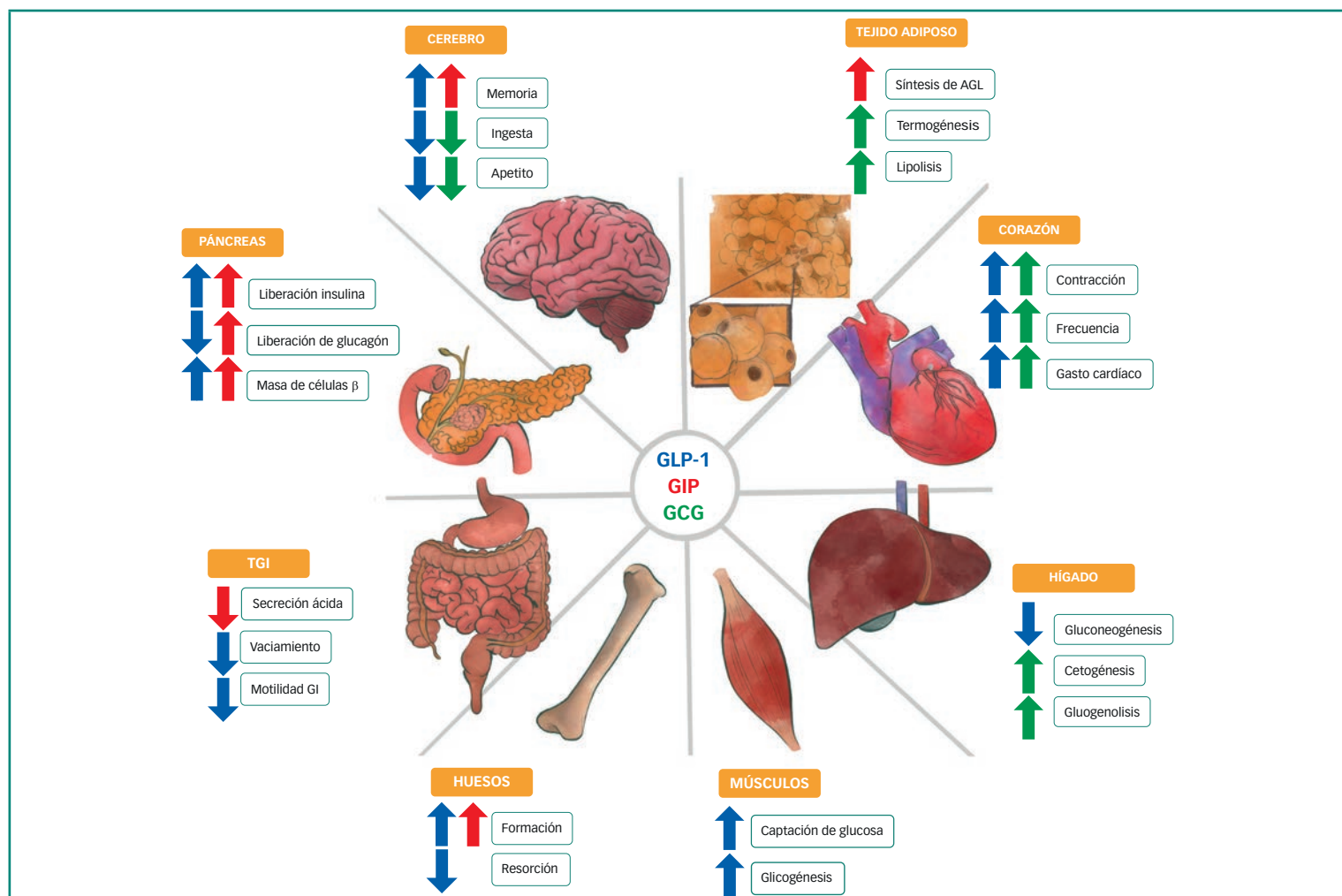
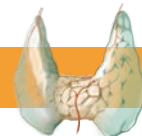


Figura 1.20. Efectos del péptido similar al glucagón (*glucagon-like peptide 1* [GLP1]), polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (*glucose-dependent insulintropic polypeptide* [GIP] y glucagón (GCG).

GLP-1 tiene una vida media muy corta (1-2 minutos), debido a la degradación N-terminal llevada a cabo por la enzima dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV).

Conocido este fenómeno, ha habido un importante desarrollo de medidas terapéuticas dirigidas a modificar el efecto incretínico: se han desarrollado análogos de GLP-1 resistentes a la degradación enzimática por DPP-IV, así como sustancias inhibitoras de esta enzima, que están constituyendo medidas terapéuticas en la diabetes.

1.8. Fisiología del ayuno de los distintos macronutrientes

■ Hidratos de carbono

En situación de ayuno, las hormonas contrarreguladoras previenen y corrigen el descenso de las cifras de glucemia.

- **Fase de posabsorción.** De 6 a 24 horas después de comenzar el ayuno. Los niveles de insulina empiezan a caer, inhibiéndose la captación de glucosa en el hígado, el músculo y el tejido graso; así como la producción de glucógeno en el hígado (glucogenogénesis). El segundo mecanismo es el incremento de la producción de glucagón que estimula la glucogenólisis. El glucógeno hepático almace-

nado puede ser rápidamente movilizado mediante la activación de la enzima **glucógeno-fosforilasa** que degrada el glucógeno a glucosa-1-fosfato.

Este proceso (glucogenólisis) proporcionará aporte de glucosa por un período limitado de tiempo (menos de 24 horas) ► **MIR 18-19, 226-BQ.**

- **Fase de gluconeogénesis.** Si el ayuno se prolonga un período de 24-48 horas, la gluconeogénesis empieza a ser la única fuente de producción de glucosa.

Este proceso permite la biosíntesis de glucosa a partir de precursores no glucídicos. Incluye la utilización de varios aminoácidos, alanina, lactato, piruvato, glicerol y cualquiera de los intermediarios del ciclo de Krebs como fuentes de carbono.

Todos los aminoácidos, excepto la leucina y la lisina, pueden suministrar carbono para la síntesis de glucosa. Dado que los aminoácidos son los precursores principales de la gluconeogénesis hepática, las proteínas musculares comienzan a ser catabolizadas ► **MIR 20-21, 26-BQ.**

- **Fase de cetosis.** Se produce 2-3 días después de comenzar el ayuno. Los bajos niveles de insulina alcanzados durante el ayuno estimulan la lipólisis (transformación de Tg en glicerol y tres cadenas de ácidos grasos). El glicerol se utiliza para la gluconeogénesis y los ácidos grasos para la **cetogénesis**.

Los dos tipos principales de cetonas producidas (hidroxibutirato beta y acetoacetato) pueden aumentar más de 70 veces durante el ayuno y constituyen una importante fuente de energía del cerebro en situaciones de ayuno ► **MIR 17-18, 49-BQ.**

En este momento, la utilización de glucosa por parte del cerebro cae a la mitad, dando lugar a una disminución de la proporción de la gluconeogénesis requerida para mantener la concentración de glucosa plasmática y disminuyendo así la depleción proteica.

El riñón, que en condiciones normales proporciona solo el 10% de la glucosa liberada a circulación, incrementará su gluconeogénesis tras un ayuno prolongado (más de una semana), debido a un mayor aporte de sustratos y modificaciones hormonales (liberación de cortisol y GH)

► MIR 17-18, 47-BQ.

- **Fase de conservación de proteínas.** A partir de 5-7 días.

Los altos niveles de la hormona del crecimiento mantienen la masa muscular y el tejido magro. La energía para el mantenimiento del metabolismo basal está casi totalmente producida por el uso de ácidos grasos libres y cetonas.

Después de una comida, la absorción de la glucosa a circulación inhibe la producción de glucosa endógena, aumentando su utilización por el hígado (glucogenogénesis), el músculo y el tejido graso.

■ Grasas

Durante un período de supresión aguda de energía o escasez prolongada de alimento, la lipólisis (estimulada principalmente por las catecolaminas) moviliza triglicéridos, y así aporta ácidos grasos no esterificados a tejidos como el músculo, el corazón (utilización como forma de energía), y sustratos para la gluconeogénesis (glicerol) y síntesis de lipoproteínas y cuerpos cetónicos (ácidos grasos libres) en el hígado. A diferencia de otros tejidos, el hígado no puede utilizar ácidos grasos para generar energía cuando los niveles de glucosa sanguínea disminuyen ► MIR 17-18, 46-BQ.

En períodos de exceso o abundancia de calorías, la grasa se almacena en forma de triacilglicerol en los adipocitos.

La principal hormona implicada en esta respuesta lipogénica es la insulina.

En presencia de glucosa e insulina, el hígado es el más importante formador de ácidos grasos libres y triglicéridos.

■ Proteínas

A diferencia de la grasa y la glucosa, no existe almacenamiento de la proteína corporal. Por tanto, las reservas proteicas en todo el cuerpo están determinadas entre la síntesis y degradación de proteínas.

En estado de alimentación, la insulina inhibe la proteólisis y la GH estimula la síntesis proteica.

En situaciones catabólicas, las proteínas esenciales se catabolizan. El glucagón, el cortisol y la adrenalina favorecen la proteólisis y la captación de aminoácidos hepáticos para la síntesis de glucosa.

El cuerpo humano tiene bien desarrollados sus mecanismos para hacer frente a los períodos de ayuno.

En esencia, se pasa de un proceso de cambio de la quema de glucosa (a corto plazo) hacia la quema de grasa (a largo plazo).

En tiempos de baja disponibilidad de alimentos, la comida almacenada se libera de forma natural para llenar ese vacío. De esta forma, el cuerpo no “quema músculo” en un esfuerzo para alimentarse a sí mismo hasta que no se usen todas las reservas de grasa.

1.9. Homeostasis cálcica

■ Calcio

El 98% del calcio corporal está en el hueso. El calcio libre o ionizado es la forma activa y está sometido a un control hormonal riguroso, sobre todo, por la parathormona (PTH).

Existen varios **factores no hormonales** importantes que influyen sobre la concentración de calcio: la concentración de albúmina (la hipocalcemia se relaciona con un calcio total bajo y un calcio libre normal) y el pH (el equilibrio ácido-base modifica el calcio ionizado, que disminuye en la alcalosis).

Del calcio de la dieta (requerimientos 1 g/día), se absorbe netamente el 30% en el intestino delgado proximal, proceso facilitado por la vitamina D. Se filtra por el glomérulo renal, pero sufre una elevada reabsorción tubular. La excreción habitual de calcio en orina es de aproximadamente 175 mg/día.

■ Fósforo

El 85% del fósforo corporal se encuentra en el esqueleto. La absorción de fósforo de la dieta por el intestino es bastante eficaz (70-80% de lo ingerido). Se elimina por el riñón (el órgano que ejerce sobre el fósforo un control más importante) y sufre reabsorción tubular proximal que es variable (50-90%). La PTH favorece la eliminación de fósforo en la orina.

■ Magnesio

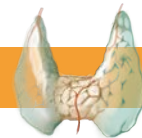
Como ocurría con el calcio y el fósforo, la mayor parte del contenido corporal del magnesio se localiza en los huesos (67%). El magnesio unido a ATP es **fundamental para las reacciones metabólicas**. Los factores que influyen sobre las fracciones de calcio lo hacen de forma similar sobre el magnesio.

■ Parathormona

La función principal de esta hormona consiste en mantener la concentración de calcio del líquido extracelular. La secreción de PTH está regulada fundamentalmente por la fracción de calcio libre: la disminución del calcio estimula la liberación de PTH. El magnesio regula de forma similar la secreción de PTH, aunque se ha demostrado una secreción de PTH defectuosa en situación de hipomagnesemia grave y mantenida.

En el hueso, favorece la resorción ósea con liberación de calcio.

En el riñón, inhibe la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal (aumenta la fosfatúria), aumenta la reabsorción de calcio y favorece la eliminación de bicarbonato (acidosis metabólica); también estimula la conversión de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D al estimular la 1- α -hidroxilasa (Tabla 1.7 y Figura 1.21).



	PTH	VITAMINA D	CALCITONINA
Regulación	Se activa por la disminución del calcio, la adrenalina y los agonistas β Se inhibe por la hipercalcemia y por una disminución grave y mantenida del Mg intracelular	Se activa por la actividad de la hidroxilasa renal, activada por la PTH	Estimulada por calcio, gastrina, catecolaminas, glucagón y CCK
Acciones óseas	Aumenta la resorción ósea, produciendo hipercalcemia	Activa osteoclastos pero crea un microambiente apropiado para la mineralización del hueso	Inhibe la resorción ósea
Acciones renales	Aumenta la reabsorción de calcio y disminuye la reabsorción del fosfato, produciendo hipofosfatemia	Aumenta la reabsorción tubular de calcio	Aumenta la excreción de calcio y fósforo
Acciones intestinales	De forma indirecta, al estimular la vitamina D	Aumenta la absorción de calcio y fosfatos, produciendo hipercalcemia e hiperfosfatemia	Ninguno

Tabla 1.7. Hormonas responsables del metabolismo del calcio.

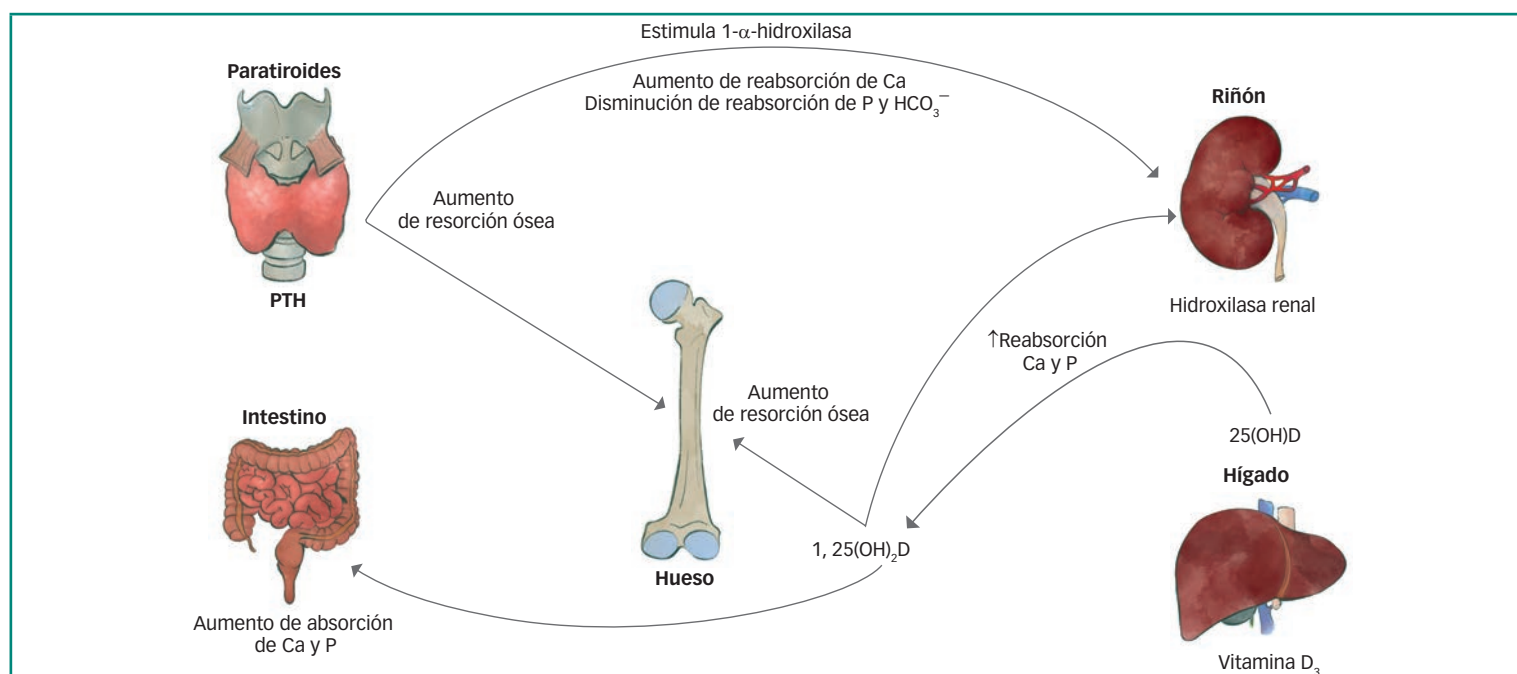


Figura 1.21. Hormonas que intervienen en el metabolismo mineral y sus interacciones.

■ Vitamina D

La vitamina D es una hormona encargada de regular la homeostasis del calcio. El origen de la vitamina D es doble:

- **Cutáneo.** El colecalfiferol o D₃ es una prohormona producida por la piel bajo la acción de la luz solar y se considera la forma más eficaz de generar vitamina D.
- **Dieta.** Cantidades adicionales de vitamina D, D₂ o ergocalciferol (vegetal-cereales) y D₃ (animal-hígado de pescado, leche) se obtienen a partir de alimentos. Estas cantidades son insuficientes per se para asegurar unos niveles adecuados de vitamina D en la población general.

Una vez que la D₃ penetra en la circulación, es metabolizada en el hígado a 25(OH)D (o D₂), también llamada calcifediol, que es la forma circulante principal de esta familia de esteroides y carece de efectos metabólicos. La 25(OH)D es metabolizada en el riñón a 1,25(OH)₂D, también llamada calcitriol, por la enzima 25(OH)D-1-α-hidroxilasa, y es el metabolito más activo y a 24,25(OH)₂D, que es una forma menos activa.

La formación de calcitriol está estrechamente regulada por la PTH (aumenta PTH, aumenta calcitriol), y por la concentración de fosfato y de calcio (bajan fósforo y calcio, aumenta calcitriol). La hidroxilación renal está inhibida por calcitonina.

La vitamina D realiza, a su vez, una regulación con retroalimentación inhibitoria sobre la secreción de PTH (niveles bajos de vitamina D elevarán los niveles de PTH).

Dado que los niveles de 25(OH)D son más estables que los de 1,25(OH)₂D, el diagnóstico de déficit de vitamina D se realiza mediante la determinación de la 25(OH)D en plasma.

Acciones hormonales

A nivel intestinal, aumenta la absorción de calcio y fósforo. En el hueso, facilita la resorción ósea de forma sinérgica con la PTH, pero la regulación de esta acción no se conoce exactamente.

Aunque estimula el osteoclasto, la vitamina D también inhibe PTH y favorece la absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal, de manera que el resultado neto es un microambiente favorable para la mineralización ósea.

La vitamina D posee también acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras, y su déficit se ha implicado en estudios epidemiológicos con un incremento de riesgo cardiovascular, de diversas neoplasias y enfermedades de origen autoinmunitario.

■ Calcitonina

Es un polipéptido de 32 aminoácidos sintetizado por las células C o para-foliculares del tiroides. Es una hormona hipocalcemiante que actúa como antagonista de la PTH. Su secreción está controlada por el calcio, siendo estimulada por la hipercalcemia.

Acciones hormonales

Inhibe la resorción ósea, ocasionando una disminución de calcio y fósforo séricos. A nivel renal, disminuye la reabsorción tubular de calcio y fósforo; e inhibe la hidroxilación del calcifediol.

La calcitonina es un agente farmacológico eficaz para reducir la resorción ósea en la enfermedad de Paget y en la osteoporosis, contando con un potente efecto analgésico para el tratamiento de fracturas osteoporóticas.

Recuerda

- Dado que los niveles de 25(OH)D son más estables que los de 1,25(OH)₂D, sobre todo por su mayor vida media, y dado que la PTH puede elevar los niveles de esta última en caso de déficit de 25(OH)D, el diagnóstico de déficit de vitamina D se realiza mediante la determinación de la 25(OH)D en plasma.

1.10. Nutrición y metabolismo lipídico

■ Nutrición

El **metabolismo** es el conjunto de reacciones químicas que permiten la vida de las células. Se denomina **catabolismo** a aquellas reacciones encaminadas a la obtención de energía a través de la degradación de determinados compuestos, y **anabolismo** a las reacciones de síntesis de compuestos.

Las células necesitan energía para su funcionamiento y moléculas que sirvan de base para la creación de estructuras propias. Dichos elementos se obtienen de las sustancias ingeridas que luego se transformarán en las reacciones celulares.

Regulación de la ingesta de los alimentos

En los últimos años se ha demostrado la enorme complejidad de la regulación de la ingesta, tanto por las múltiples vías de regulación como por la interacción conjunta de varios sistemas (neurológico, endocrino y digestivo):

- **Centro del hambre.** Situado en el hipotálamo, parece regulado fundamentalmente por el neuropéptido Y (NPY), que se produce en el núcleo arcuato. Existen varios estudios que han demostrado que el aumento de NPY lleva a un aumento de la sensación de hambre y, con ello, a hiperfagia y obesidad.
- **Ghrelin.** Es un péptido secretado en el estómago, que, además de participar en la regulación de la GH a nivel central (parte se produce

también en el hipotálamo), se ha implicado recientemente en la estimulación del apetito, produciéndose sus pulsos de secreción unas horas tras la ingesta.

- **Leptina.** Es una hormona producida fundamentalmente en el tejido adiposo. Actúa como señal de reservas energéticas, aumentando cuando existen suficientes, y favorece la fertilidad, el crecimiento y el metabolismo (Tabla 1.8).

POTENCIA	INHIBE
Actividad tiroidea (TRH) Liberación de GH Termogénesis (β -3) Actividad hormonas sexuales	Hambre Producción glucocorticoides

Tabla 1.8. Acciones de la leptina.

■ Metabolismo lipídico

Las **lipoproteínas** (Figura 1.22) son partículas globulares de alto peso molecular que transportan lípidos no polares (triglicéridos [TG] y colesterol) en el plasma. En su núcleo se encuentran los lípidos no polares en proporción variable, rodeados de una envoltura que contiene fosfolípidos y unas proteínas específicas (apoproteínas) (Tabla 1.9).

TIPO LIPOPROTEÍNA	LÍPIDOS	APOPROTEÍNAS
Quilomicrones y partículas residuales	Triglicéridos dietéticos	AI, AII, B48, CI, CII, CIII, E
VLDL	Triglicéridos endógenos	B100, CI, CII, CIII, E
IDL	Ésteres de colesterol, triglicéridos	B100, CIII, E
LDL	Ésteres de colesterol	B100, E
HDL	Ésteres de colesterol	AI, AII, E

Tabla 1.9. Principales lipoproteínas.

Vía exógena del transporte de los lípidos

- El hígado produce y libera al intestino ácidos biliares que actúan como detergentes para facilitar la absorción intestinal de los lípidos ingeridos con la dieta.
- Los TG y el colesterol ingeridos con la dieta se incorporan dentro de las células de la mucosa intestinal a unas grandes partículas lipoproteicas, denominadas quilomicrones, que son segregadas hacia la linfa intestinal, y de allí pasan a la circulación general.
- **Quilomicrones.** Los quilomicrones se dirigen hacia los capilares del tejido adiposo y del músculo, donde se adhieren a la superficie endotelial.
- La apoproteína CII activa la enzima lipoproteinlipasa (LPL) que, al actuar sobre los quilomicrones, libera ácidos grasos libres y monoglicéridos. Los ácidos grasos se incorporan al adipocito o a la célula muscular, donde son reesterificados a TG o bien oxidados para obtener energía.
- **Quilomicrones residuales.** Una vez desprendidos los TG del quilomícron, este se incorpora de nuevo a la circulación, transformado en una partícula residual que contiene una cantidad relativamente escasa de TG y está enriquecida por ésteres de colesterol y en apoproteínas B48 y E. Esta partícula se desplaza hacia el hígado, donde es captada mediante la unión de la Apo E a un receptor específico de la superficie del hepatocito.

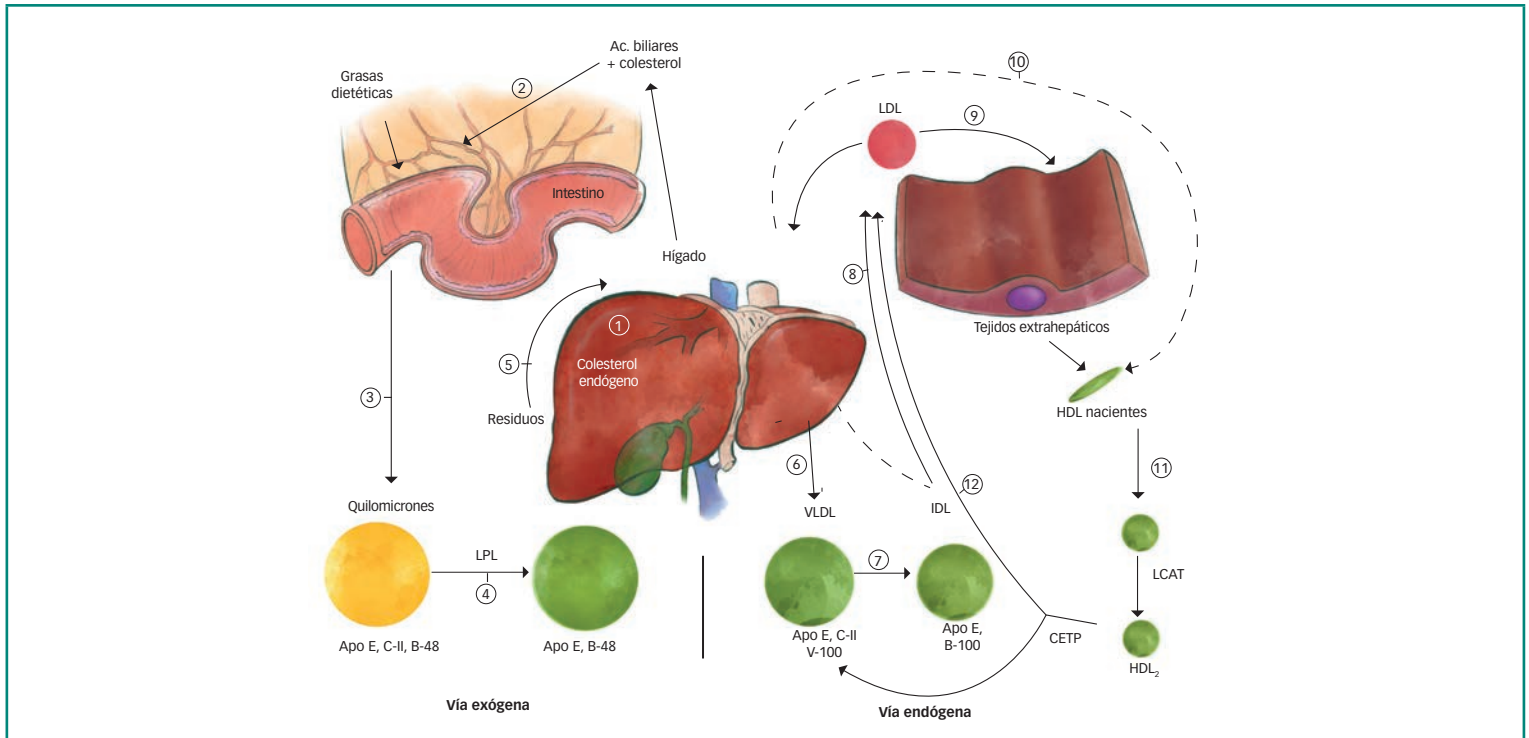
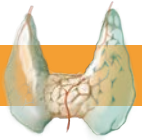


Figura 1.22. Representación esquemática del metabolismo de las lipoproteínas.

- **Resultado neto.** Consiste en la liberación de los TG de la dieta al tejido adiposo y del colesterol al hígado. Parte del colesterol que llega al hígado es de nuevo convertido en ácidos biliares que se eliminan por el intestino para actuar como detergentes, facilitando la absorción de las grasas, y otra pequeña parte es eliminada por la bilis sin transformar en ácidos biliares. El resto del colesterol es distribuido por el hígado a otros tejidos.

Vía endógena del transporte de los lípidos

El exceso de hidratos de carbono en la dieta facilita la síntesis de triglicéridos por el hígado, que convierte los azúcares en ácidos grasos y los esterifica con glicerol, formando estas partículas.

Estos TG son liberados a la circulación general, formando parte de unas lipoproteínas de gran tamaño denominadas VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad).

- **VLDL.** Las VLDL contienen 5-10 veces más TG que colesterol y poseen una apo B100 diferente de la del quilomicrón. Las lipoproteínas VLDL se desplazan hacia los capilares endoteliales, donde interaccionan con la enzima LPL y liberan TG al adipocito.
- **IDL.** Son partículas resultantes de la acción de la LPL sobre las VLDL. Su densidad es intermedia y pueden seguir dos caminos: una parte se capta y cataboliza por el hígado a través de receptores, y la mayor parte se transforma en el plasma, al perder todos los TG, en lipoproteínas de baja densidad o LDL.
- **LDL.** Su principal apolipoproteína es apo B-100, ligando del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (receptor apo B-100/apo E. LDLR), el cual se encuentra en casi todas las células del organismo, pero predomina en los hepatocitos. Capta a las lipoproteínas que contienen apo B y apo E (LDL, IDL, VLDL, quilomicrones y HDL), teniendo mayor afinidad por aquellas con apo E.

El núcleo de LDL se compone casi exclusivamente de ésteres de colesterol y transporta 3/4 del colesterol total del plasma.

Una de las funciones de las LDL consiste en transportar colesterol a las células parenquimatosas extrahepáticas (corteza suprarrenal, linfocitos, células renales) ► **MIR 13-14, 48.**

Los ésteres de colesterol son hidrolizados por la lipasa ácida, y el colesterol se dirige, entre otros destinos, a la síntesis hormonal. Las LDL son también captadas por el hígado, que posee muchos receptores de LDL. La proteína PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) regula el reciclaje del receptor de LDL, uniéndose a él y facilitando su degradación lisosomal. El colesterol se elimina en parte, al igual que el de origen exógeno, formando ácidos biliares o como colesterol libre. El resto de las LDL son degradadas por células del sistema reticuloendotelial (**Figura 1.23**).

- **HDL.** Las HDL nacientes se producen en el intestino y en el hígado, únicos órganos capaces de eliminar el colesterol del organismo de manera directa. El resto de tejidos deben transferir el colesterol hasta estos tejidos para eliminarlos en lo que se conoce como el transporte de colesterol inverso. Las moléculas de apo A1 captan rápidamente fosfolípidos y colesterol no esterificado mediante la proteína casete fijadora de adenosintrifosfato (ATP) tipo A1 (ABCA1) en el hígado e intestino. Posteriormente, las HDL captan más colesterol no esterificado procedente de las células barrenderas y de las células parenquimatosas de los tejidos periféricos. Este colesterol es esterificado por la enzima plasmática lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) dentro de las HDL. Este colesterol esterificado en las partículas HDL se transfiere hacia las VLDL y LDL mediante una proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP).
- **Resultado neto.** Se forma un ciclo en el que las LDL transportan el colesterol a las células extrahepáticas, y éste regresa de nuevo a las LDL a través de las HDL. Existe otra vía directa mediante la que las HDL son aclaradas directamente por el hígado gracias a los receptores scavenger o barrenderos tipo B1 (SR-B1).

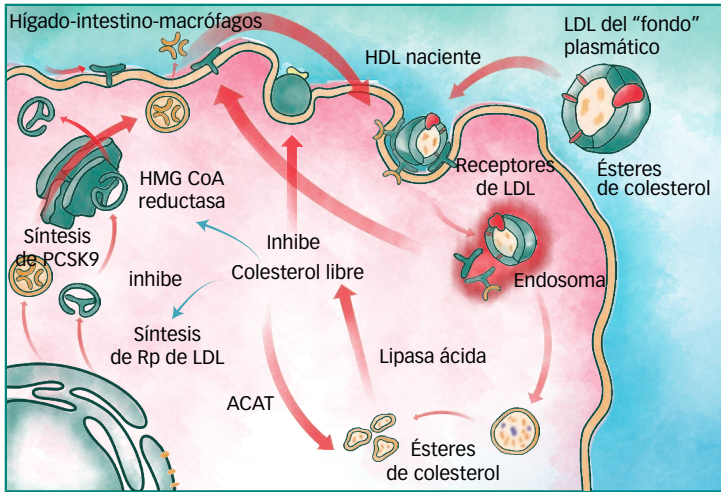


Figura 1.23. Metabolismo intracelular del colesterol y vía de los receptores para LDL.
ACAT: acil-colesterol-acil-transferasa; HMG CoA: hidroximetil-glutaril-CoA-reductasa.

Recomenda

- Las LDL son las lipoproteínas encargadas de llevar colesterol a los tejidos mientras que las HDL son las encargadas de su retirada. Por tanto, situaciones con LDL elevadas favorecen los depósitos de colesterol y la aterosclerosis, mientras que las cifras elevadas de HDL favorecen lo contrario y son cardioprotectoras.

El **contenido intracelular de colesterol libre** refleja el balance entre el colesterol sintetizado por la célula, el transportado a la célula, la tasa de conversión de colesterol libre en colesterol esterificado por la acil-colesterol-acil-transferasa (ACAT) y la tasa de la salida de la célula.

Cuando el contenido de colesterol libre intracelular es alto, se inhibe la formación de receptores de LDL y la actividad de la enzima hidroximetil-glutaril-coenzima A (HMG CoA)-reductasa, que actúa como paso limitador de la biosíntesis del colesterol.



Enfermedades de la hipófisis

Orientación MIR

Es un capítulo amplio en el que deben revisarse con atención algunos subapartados. Es importante recordar la clínica, la etiología y el tratamiento de la hiperprolactinemia. Asimismo, deben atenderse la presentación clínica y el manejo de la apoplejía hipofisaria y la diabetes insípida, y prestar especial atención al diagnóstico y al manejo del hipogonadismo en los últimos años.

Preguntas MIR

- ▮ MIR 23-24, 94; MIR 23-24, 166-NF
- ▮ MIR 22-23, 158
- ▮ MIR 20-21, 160; MIR 20-21, 161; MIR 20-21, 163
- ▮ MIR 19-20, 19; MIR 19-20, 101; MIR 19-20, 103-NF; MIR 19-20, 104
- ▮ MIR 18-19, 90; MIR 18-19, 91
- ▮ MIR 17-18, 92
- ▮ MIR 16-17, 90
- ▮ MIR 15-16, 85; MIR 15-16, 86; MIR 15-16, 109; MIR 15-16, 168
- ▮ MIR 14-15, 90; MIR 14-15, 91
- ▮ MIR 13-14, 98
- ▮ MIR 12-13, 62

Conceptos clave

- ⊙ La causa más frecuente de hiperprolactinemia en la población general es el embarazo. La causa patológica más común es la secundaria a fármacos.
- ⊙ La clínica de exceso de prolactina consiste en la aparición de oligoamenorrea o amenorrea con/sin galactorrea en la mujer en edad fértil, y disminución de la libido e impotencia en el varón, al originar un hipogonadismo central, por inhibición directa de la secreción de GnRH.
- ⊙ Los prolactinomas son los tumores hipofisarios funcionantes más frecuentes, presentándose en la mayoría de los casos como microadenomas (< 10 mm), aunque en los varones los macroadenomas son más habituales.
- ⊙ El tratamiento de elección de los prolactinomas son los agonistas dopaminérgicos. Las indicaciones de cirugía son apoplejía hipofisaria; ausencia de respuesta o intolerancia a terapia médica; y prolactinomas en crecimiento que provocan alteraciones neurológicas y déficits visuales sin respuesta a agonistas DA.
- ⊙ La ginecomastia aparece por descenso de testosterona o aumento de los estrógenos en el varón. Dentro de su etiología es muy importante descartar la existencia de un tumor con la determinación de β -hCG y α -fetoproteína.
- ⊙ El diagnóstico de acromegalia se realiza demostrando una elevación de IGF-1 y una ausencia de supresión de la GH al realizar una sobrecarga oral de glucosa.
- ⊙ Aunque la cirugía es el tratamiento de elección de la acromegalia, se suelen emplear fármacos como los análogos de somatostatina (octreotida y lanreotida) y pegvisomant. Los agonistas dopaminérgicos pueden resultar de utilidad, aunque no son de primera elección.
- ⊙ El diagnóstico diferencial de los síndromes polidípsicos-poliúricos se establece con la prueba de la sed, salvo que el paciente se encuentre deshidratado.
- ⊙ El aumento de la osmolaridad urinaria durante la prueba de la sed descarta la presencia de diabetes insípida. El mantenimiento de una osmolaridad urinaria baja durante la misma confirma el diagnóstico de diabetes insípida. Para distinguir entre diabetes insípida central o nefrogénica se precisa valorar la respuesta de la osmolaridad urinaria a la administración de desmopresina.
- ⊙ La etiología del SIADH es amplia, pero destaca la patología pulmonar (cáncer microcítico, neumonía). En casos leves se trata con restricción hídrica, aporte de sal y furosemida, siendo de elección en los casos graves con clínica de edema cerebral el empleo de suero salino hipertónico.

2.1. Hiperprolactinemia

■ Etiología

En condiciones normales, la concentración de PRL es algo mayor en la mujer (< 20-25 ng/mL o µg/L) que en el varón (< 15-20 ng/mL o µg/L). Durante la gestación, los valores aumentan progresivamente hasta el parto (valores máximos entre 100-250 ng/mL).

La **causa fisiológica** más frecuente de hiperprolactinemia en la población general es la gestación.

La **causa patológica** más frecuente son los fármacos (Tabla 2.1).

HIPERSECRECIÓN FISIOLÓGICA	Embarazo (PRL < 250 ng/mL). Causa más frecuente en población general Lactancia, estimulación de la pared torácica, sueño, estrés
LESIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA QUE PRODUCE COMPRESIÓN DEL TALLO HIPOFISARIO (EFECTO TALLO) (PRL < 100-150 NG/ML)	Craneofaringioma Meningioma Disgerminoma Metástasis Silla turca vacía Hipofisitis linfocitaria Adenoma con compresión del tallo (≥ 1cm) Granulomas Quistes de Rathke Radiación Traumatismos Sección del tallo hipofisario Cirugía supraselar
HIPERSECRECIÓN HIPOFISARIA	Prolactinoma (el valor suele relacionarse con el tamaño; valores > 250 ng/mL en macroprolactinomas) Acromegalia (cosecretor de GH y PRL)
TRASTORNOS SISTÉMICOS (PRL < 100 NG/ML)	Insuficiencia renal crónica Cirrosis hepática Hipotiroidismo Crisis comiciales
FÁRMACOS (PRL < 150 NG/ML) CAUSA PATOLÓGICA MÁS FRECUENTE	Antipsicóticos de segunda generación: paliperidona, risperidona, asenapina, olanzapina, ziprasidona Antidepresivos cíclicos: clomipramina, amitriptilina Antidepresivos ISRS: citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina Antieméticos: metoclopramida, domperidona Antihipertensivos: metildopa, verapamilo Opiáceos: metadona, morfina Estrógenos y antiandrógenos

Tabla 2.1. Etiología de la hiperprolactinemia

► MIR 22-23, 158; ► MIR 12-13, 62.

Respecto a la hiperprolactinemia farmacológica, los fármacos que la producen con alta frecuencia son risperidona, paliperidona, clomipramina, metoclopramida, domperidona. Metoclopramida, risperidona y fenotiazina pueden causar PRL > 200 ng/mL (Tabla 2.2).

Si se sospecha hiperprolactinemia farmacológica, se debe suspender los fármacos durante tres días y repetir la determinación. En el caso de hiperprolactinemia por neurolépticos, hay que sustituir el fármaco por otro que no la produzca o lo haga en menor cantidad (p. ej., cambiar a aripiprazol o clozapina).

Si el paciente está asintomático, no requiere tratamiento. Si hay hipogonadismo sintomático con disminución de DMO, hay que valorar el tratamiento con estrógenos/testosterona. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos es controvertido.

ANTIPSICÓTICOS BLOQUEO DE RECEPTORES D2 DOPAMINÉRGICOS	Primera generación (clásicos o típicos). Son los que más hiperprolactinemia producen. Se inicia a las horas y se resuelve en 2-4 días tras la retirada: - Fenotiazidas: clorpromazina, flufenazina, trifluoperazina - Butirofenonas: Haloperidol - Tioxantenos (moderado) Segunda generación (atípicos). Son los de mayor elevación: risperidona y paliperidona - Risperidona (puede producir elevaciones hasta 300-400 ng/mL. Se debe pedir RMN solo si los niveles pasan de 300 ng/mL) - Paliperidona - Olanzapina - Quetiapina - Aripiprazol - Clozapina
ANTIDEPRESIVOS	- Antidepresivos tricíclicos (lo que más): amitriptilina, clomipramina - IMAO - ISRS (los que menos): fluoxetina, paroxetina
ANTIHIPERTENSIVOS	Verapamilo, metildopa, reserpina
PROCINÉTICOS	Metoclopramida, domperidona
OTROS	- Cimetidina - Estrógenos (anticonceptivos) - Inhibidores de la proteasa - Opioides (codeína, morfina) - Cocaína, anfetaminas, alucinógenos, marihuana - Metales pesados

Tabla 2.2. Causas farmacológicas de hiperprolactinemia.

■ Manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia

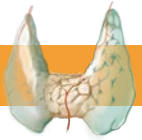
El exceso de prolactina produce una inhibición de la GnRH o LHRH hipotalámica que dará lugar a un **hipogonadismo central** ► MIR 18-19, 91:

- Así, la **mujer** en edad fértil con hiperprolactinemia presenta anomalías del ciclo menstrual, como oligomenorrea o infertilidad debida a ciclos anovulatorios.
- En el **varón**, los síntomas más característicos son disminución de libido, impotencia e infertilidad y, más a largo plazo, pérdida de masa muscular, de caracteres sexuales secundarios y osteoporosis.

La **galactorrea** en mujeres premenopáusicas es muy frecuente (hasta el 80%). La asociación de amenorrea y galactorrea indica exceso de prolactina en el 75% de los casos. En mujeres posmenopáusicas, la hiperprolactinemia no tiene repercusión clínica (incluida la galactorrea, que en estos casos es muy rara).

En el varón, la galactorrea es menos frecuente que la ginecomastia (porque la mama no se ha sensibilizado a la prolactina por estímulo de estrógenos y progesterona).

Se ha descrito hasta un 25% de **disminución de masa ósea**, y esta no siempre revierte al normalizar la prolactina. No se ha descrito aumento del riesgo de fracturas.



■ Evaluación de la hiperprolactinemia

Se debe realizar una determinación de PRL en todo paciente con hipogonadismo central o galactorrea. La PRL es una hormona de estrés y sus valores pueden aumentar por el estrés de la venopunción (falsos positivos). Por este motivo, se recomienda tener dos determinaciones en situación basal (extrayendo la segunda muestra de una vía periférica colocada 15-20 minutos antes).

Además, la PRL se secreta en pulsos y, por tanto, una sospecha clínica elevada obligaría a repetir las determinaciones de PRL si el resultado ha sido normal (falso negativo).

Hay que tener en cuenta otros errores en la determinación de prolactina:

- **Efecto gancho.** Consiste en el bloqueo de los anticuerpos empleados en la determinación de prolactina por la elevada cantidad de hormona, que provoca un resultado falsamente normal o solo levemente elevado (< 200 ng/mL).

Se debe sospechar ante un paciente con un macroadenoma y/o clínica asociada evidente que presenta elevaciones solo modestas de las cifras de prolactina.

- **Macroprolactina.** Hasta en el 20% de las hiperprolactinemias. En este caso, la elevación de prolactina se debe a la presencia de formas de PRL de alto peso molecular unidas a anticuerpos de tipo IgG, que son inmunológicamente detectables, pero biológicamente inactivas.

Se debe sospechar ante cualquier paciente con hiperprolactinemia que no asocia síntomas, y su diagnóstico se confirma al detectar una disminución > 40% respecto del valor basal tras la precipitación de la muestra

con polietilenglicol (PEG), alcanzando idealmente la PRL resultante un valor normal. No precisa la realización de prueba de imagen ni tratamiento.

No existe prueba inicial que permita diferenciar las diversas causas de hiperprolactinemia cuando los valores de PRL no son muy elevados (es posible encontrar un valor de 80 ng/mL en una mujer embarazada, en las causas sistémicas como la insuficiencia renal, con los fármacos, con un pequeño prolactinoma y con una gran lesión que comprima el tallo hipofisario o destruya el hipotálamo).

Sin embargo, los niveles de PRL pueden orientar hacia una causa concreta. De esta forma, unos niveles de PRL > 250 ng/mL orientan a un prolactinoma (probablemente un macroprolactinoma), mientras que unos valores de PRL < 100 ng/mL en presencia de una lesión hipofisaria mayor de 1 cm, orientan a un tumor hipofisario que eleva PRL por compresión del tallo hipofisario (efecto tallo).

En la **Figura 2.1** se detalla el algoritmo diagnóstico.

Hay que realizar pruebas de imagen (**RMN**) de la **región hipotálamo-hipofisaria** a todos los pacientes que presenten una hiperprolactinemia que no esté claramente justificada (embarazo, enfermedad sistémica), ya que los mismos niveles de PRL pueden deberse a un pequeño prolactinoma o a una gran lesión que produce compresión del tallo hipofisario.

Se habla de **hiperprolactinemia idiopática** cuando no se detectan anomalías radiológicas y se ha descartado la gestación, las causas sistémicas,

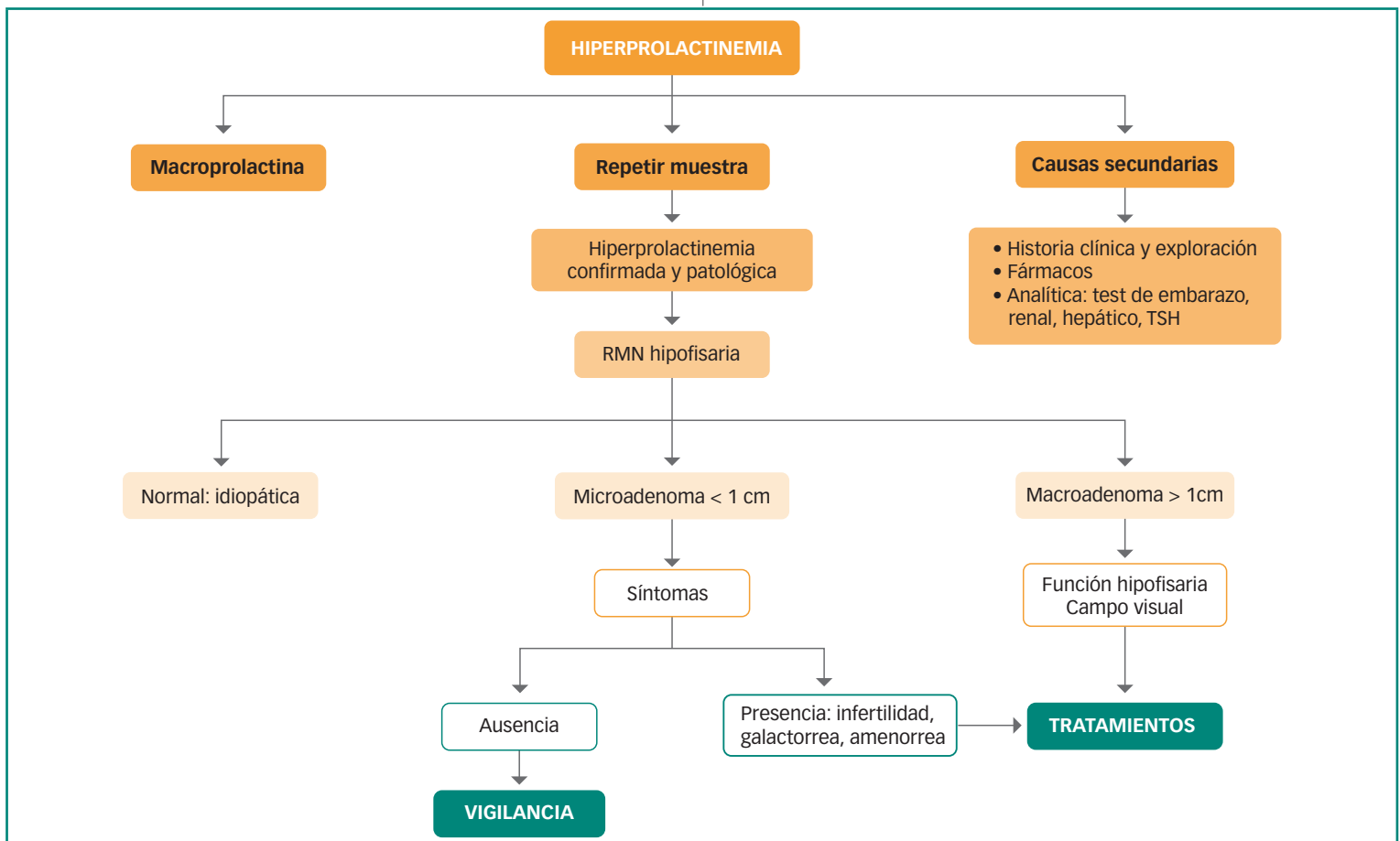


Figura 2.1. Algoritmo diagnóstico de hiperprolactinemia.

los fármacos y la existencia de macroprolactinemia. En ocasiones, estas hiperprolactinemias idiopáticas son, en realidad, microprolactinomas que, por ser muy pequeños, no se objetivan en la RMN.

En los pacientes en tratamiento con un fármaco que puede elevar los niveles de PRL, se debe realizar otra determinación tras la suspensión del mismo, si esta medida se puede hacer con seguridad. Si no es posible la retirada por motivos clínicos, hay que realizar una prueba de imagen hipotálamo-hipofisaria, especialmente si los síntomas de hiperprolactinemia se iniciaron antes del inicio de toma del fármaco.

Recuerda

- La causa más frecuente de hiperprolactinemia en la población general es el embarazo y la causa patológica más común son los fármacos. Por ello, ante cualquier hiperprolactinemia se debe tener en cuenta ambas posibilidades. La concentración de prolactina puede orientar a la etiología de la misma (> 250 ng/mL orienta a un prolactinoma, probablemente macroprolactinoma).

Prolactinoma

Se trata del tumor hipofisario más frecuente. Representa el 40% de todos los adenomas hipofisarios y el 60% de los adenomas hipofisarios funcionantes.

La prevalencia se estima en 6-50/100.000 habitantes. Su diagnóstico es más frecuente en mujeres (sobre todo en rango de edad de 20-40 años), aunque a partir de los 50 años se iguala entre ambos sexos. Se dividen en microprolactinomas (< 10 mm) (Figura 2.2) y macroprolactinomas (≥ 10 mm).

- Los **microprolactinomas** son más frecuentes en mujeres (la relación mujer/hombre es de 20/1).
- No está claro que los **macroprolactinomas** sean más frecuentes en varones que en mujeres.

La concentración de prolactina suele relacionarse (aunque no siempre) con el tamaño del adenoma:

- Los microprolactinomas suelen cursar con PRL < 250 ng/mL.
- Los prolactinomas > 1 cm con PRL > 250 ng/mL.
- Los macroprolactinomas > 2 cm suelen hacerlo con PRL > 1.000 ng/mL.

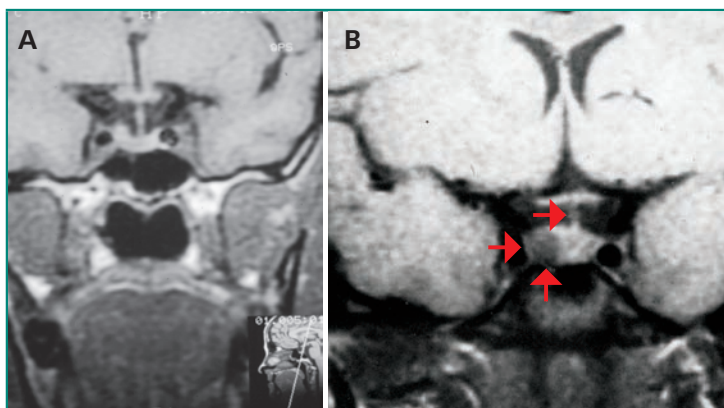


Figura 2.2. (A) Región selar normal. (B) Microadenoma hipofisario (las puntas de flecha muestran desviación del tallo).

Un macroadenoma hipofisario con elevación discreta de PRL (< 100 ng/mL) suele ser un adenoma no funcionante con hiperprolactinemia secundaria a compresión del tallo hipofisario, aunque en un paciente muy sintomático habría que pensar en el "efecto hook" referido anteriormente y, en casos más raros, en prolactinomas poco diferenciados o con un gran componente quístico ("poco celulares").

Manifestaciones clínicas

La expresividad clínica depende del tamaño tumoral y de los niveles hormonales. Además de la clínica derivada de la hiperprolactinemia, los macroprolactinomas pueden producir síntomas por compresión o invasión de estructuras alrededor de la silla turca (alteración visual, cefalea, etc.). En las mujeres posmenopáusicas y en la infancia, la presentación clínica más frecuente al diagnóstico será la asociada al efecto masa.

Tratamiento del prolactinoma

Los **objetivos** del tratamiento son los siguientes (Tabla 2.3):

- Controlar el efecto masa del prolactinoma:** déficit de otras hormonas hipofisarias, defectos visuales, afectación de nervios craneales, cefalea y rinoliquorrea.
- Controlar el efecto de la hiperprolactinemia:** hipogonadismo (oligoamenorrea, disfunción eréctil e impotencia, infertilidad, osteoporosis u osteopenia) y galactorrea.

PROLACTINOMAS: INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Microprolactinomas: en los siguientes casos:

- Mujeres: deseo de embarazo, hipogonadismo grave con alto riesgo de osteoporosis, galactorrea molesta, disminución libido
- Varones: disminución libido o potencia sexual, esterilidad

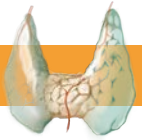
Macroprolactinomas: se tratan siempre

Tabla 2.3. Indicaciones de tratamiento de los prolactinomas ▶ MIR 15-16, 86.

Los macroprolactinomas deben tratarse siempre, mientras que los microprolactinomas poco sintomáticos (premenopáusicas con ciclos regulares y galactorrea tolerable) o asintomáticos (posmenopausia) pueden vigilarse periódicamente mediante determinaciones de PRL, puesto que la posibilidad de crecimiento es baja. El mismo proceder se aplica a aquellos pacientes con hiperprolactinemia idiopática.

Los agonistas de la dopamina son el **tratamiento de primera elección** ▶ MIR 19-20, 101:

- Agonistas dopaminérgicos clásicos.** **Bromocriptina** es un derivado ergotamínico con efecto dopaminérgico. El tratamiento se inicia de forma progresiva para evitar la intolerancia por náuseas, vómitos, fatiga, congestión nasal e hipotensión ortostática. La bromocriptina consigue normalizar las cifras de PRL en un 70% de los pacientes con macroadenoma y reducir el tamaño tumoral en un 50% de los casos. Su vida media es corta, por lo que se suele administrar a diario.
- Agonistas dopaminérgicos modernos.** Aunque el coste de **quinagolida** y **cabergolina** es mayor, presentan menos efectos secundarios que los anteriores y son más eficaces. La cabergolina tiene una vida media larga y se administra 1-3 veces/semana. Globalmente, la cabergolina consigue una normalización de las cifras de PRL en más del 80% de los pacientes con microadenoma y la reducción de tamaño tumoral en el 70% de los pacientes con macroprolactinomas, por lo que en la actualidad se considera el fármaco de elección. Alrededor del 20% de los pacientes son resistentes a agonistas dopaminérgicos.



Se ha descrito la aparición de enfermedad valvular cardíaca en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con cabergolina.

No obstante, las dosis de cabergolina utilizadas en pacientes con hiperprolactinemia son muy inferiores a las requeridas en esta enfermedad, y la mayoría de los estudios observacionales no ha mostrado efectos deletéreos sobre el corazón.

Se aconseja la realización de un ecocardiograma si las dosis son altas (cabergolina > 2 mg/sem) o si la duración del tratamiento es superior a 5 años. El primer dato de afectación valvular es la regurgitación tricuspídea.

La **retirada del tratamiento médico** está indicada si, tras dos años de tratamiento, el paciente mantiene normoprolactinemia y el tumor ha desaparecido.

No se aconseja suspender si: existen restos tumorales (salvo que se tratara de microprolactinoma), dificultad para el seguimiento del paciente o invasión de senos cavernosos.

Al año de la suspensión del tratamiento, solo un 20% de los pacientes presenta una PRL normal. A los 5 años, el 50% tienen una recurrencia (generalmente no crece el tumor, pero hay síntomas). El 80% de los macroprolactinomas recurren, sobre todo en los 3 primeros años (Tabla 2.4).

FAVORABLES	EXCLUYENTES
Duración del tratamiento mayor o igual a dos años	Duración del tratamiento menor a dos años
Concentraciones normales de prolactina	Concentraciones elevadas de prolactina
Ausencia de imagen radiológica de adenoma	Aumento de tamaño tumoral
Disminución del tamaño del adenoma al 50% sobre el inicial	Persistencia de tamaño tumoral mayor de 1 cm
Disminución de tamaño de un macroadenoma a menos de 1 cm	Borde tumoral muy próximo al quiasma óptico
Embarazo	Invasión del seno cavernoso
Posmenopausia	Imposibilidad de realizar seguimiento médico adecuado
Posibilidad de realizar seguimiento médico adecuado	

Tabla 2.4. Criterios para suspender el tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

Por normal general, el **tratamiento quirúrgico** no se debe utilizar como primera opción terapéutica en el prolactinoma. No existe indicación que dependa únicamente del tamaño, la extensión del seno cavernoso o el seno cavernoso que nos haga elegir la cirugía como primera opción antes de los agonistas dopaminérgicos.

Además, tras la cirugía, la tasa de recidiva puede ser hasta del 50-80% para los macroprolactinomas y suele ser necesario el tratamiento prolongado con agonistas dopaminérgicos posquirúrgicamente.

Las principales **indicaciones de la cirugía** son:

- El aumento de tamaño, a pesar del tratamiento médico.
- La apoplejía hipofisaria.
- La compresión quiasmática persistente tras el tratamiento con agonistas dopaminérgicos.
- Un macroprolactinoma cercano a quiasma y deseo de embarazo.
- La intolerancia, la resistencia o las contraindicaciones a agonistas dopaminérgicos.
- El deseo del paciente.

Prolactinoma resistente a agonistas dopaminérgicos

Se define como aquel tumor en el que no se consigue la normalización de la PRL con la máxima dosis tolerada de agonistas dopaminérgicos y en el que la disminución del tamaño tumoral es inferior al 50%.

Para el manejo del prolactinoma resistente:

- **Aumentar la dosis de agonista según la tolerancia.**
- **Cambio de agonista.** Cabergolina es más eficaz que bromocriptina, por lo que se considera apropiado el paso de bromocriptina a cabergolina o quinagolida. Si se produce resistencia a cabergolina, el cambio a bromocriptina es controvertido, pero la Sociedad Española de Endocrinología sugiere probar.
- **Cirugía.** Presenta baja tasa de curación (micro 90%, en macro < 50%) y alta tasa de recurrencia (recurrencia > 80% en macroprolactinomas). Normaliza la PRL en 60-95%.
- **Radioterapia.** Valor limitado. El prolactinoma es el tumor hipofisario con menor respuesta a la radioterapia. Está indicada en el caso de tumor grande no subsidiario de cirugía también en tumores agresivos/carcinomas hipofisarios.

Recordar

- Los microprolactinomas poco sintomáticos o asintomáticos pueden revisarse sin tratamiento. Los macroprolactinomas deben tratarse siempre. El tratamiento de elección en aquellos pacientes con indicación son los agonistas dopaminérgicos, bromocriptina o cabergolina; esta última más eficaz que la primera.
- Indicaciones de tratamiento quirúrgico son la persistencia de alteraciones campimétricas pese a tratamiento médico, la intolerancia a agonistas dopaminérgicos o la presencia de tumores con gran componente quístico o hemorrágico para disminuir la clínica compresiva.

Prolactinoma y embarazo

El 95-98% de las pacientes con microprolactinomas tratadas tienen un embarazo sin complicaciones. Las complicaciones debidas al crecimiento tumoral durante el embarazo son más frecuentes en los macroprolactinomas (el 15-30% de estas pacientes muestran síntomas de crecimiento tumoral).

La bromocriptina es el agonista DA de elección en la gestación o cuando existen deseos de gestación por existir mayor experiencia de uso que con cabergolina.

La bromocriptina no se ha asociado con efectos deletéreos para el feto, pero la recomendación actual es que se interrumpa el tratamiento en mujeres embarazadas con microprolactinomas. Para el seguimiento de las mujeres embarazadas con prolactinomas no es útil la determinación de las concentraciones de PRL, y las campimetrías periódicas no son coste-efectivas, aunque algunos recomiendan su realización trimestral en el caso de macroprolactinomas o cuando existe cefalea o alteraciones visuales.

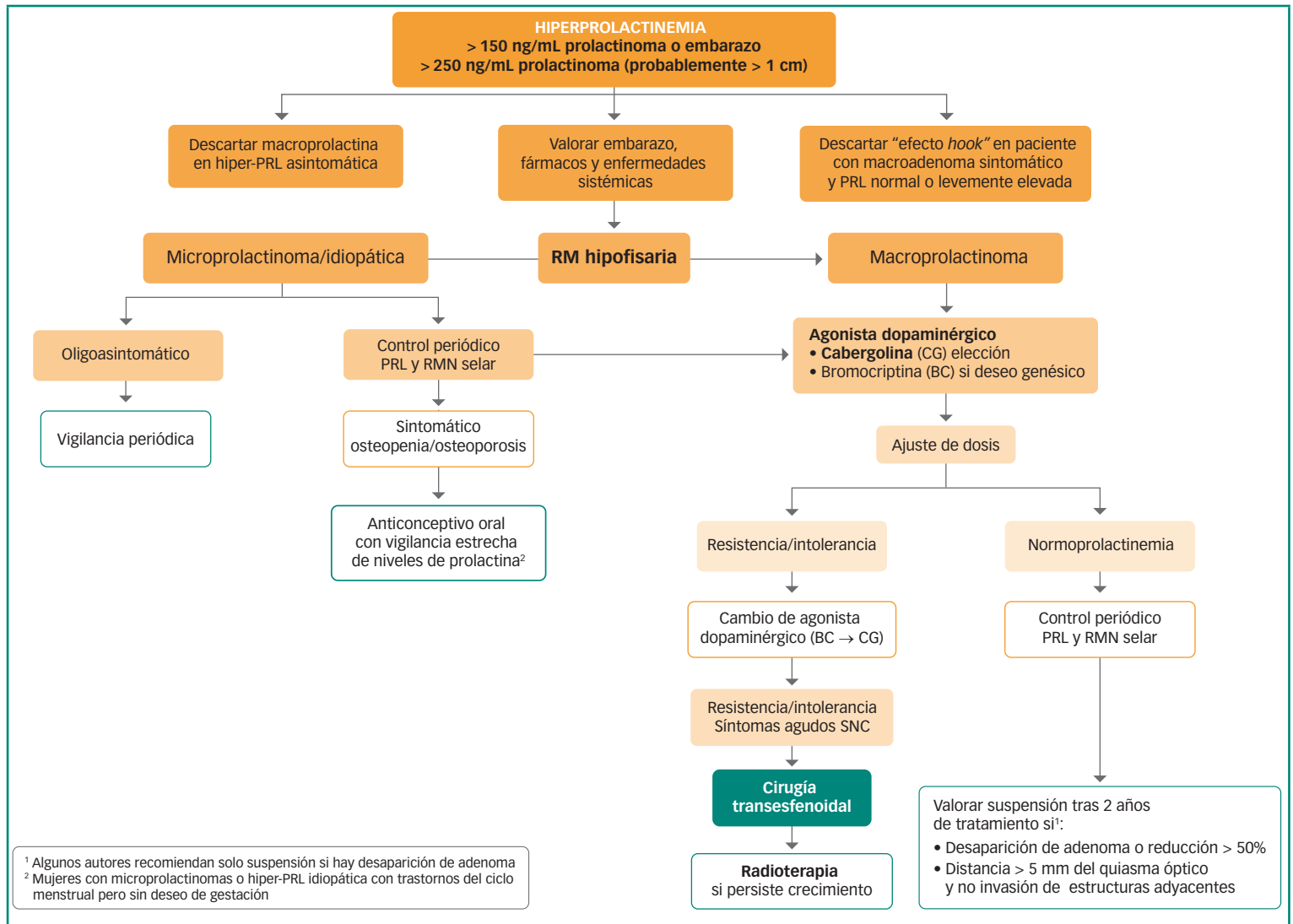


Figura 2.3. Algoritmo del diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia/prolactinoma.

La actitud ante el deseo de embarazo depende del tamaño del prolactinoma:

- **Pacientes con microprolactinomas.** Se debe realizar la suspensión del tratamiento al confirmarse el embarazo. Se ha de hacer un seguimiento clínico durante el embarazo. En aquellas pacientes que desarrollen síntomas visuales o por efecto masa (cefalea) se debe realizar una RMN hipofisaria (sin contraste paramagnético) y reintroducir el agonista DA si es preciso.
- **Pacientes con macroprolactinomas intraselares.** Mantener el tratamiento con bromocriptina. Otros especialistas prefieren suspender el tratamiento con bromocriptina y realizar vigilancia periódica durante el embarazo al igual que en las pacientes con microprolactinomas. El seguimiento también es clínico.
- **Pacientes con macroprolactinomas de gran tamaño y/o con afectación extraselar.** No existe consenso acerca del proceder más adecuado. La mayoría de los autores recomiendan mantener el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, si bien algunos abogan por la cirugía transesfenoidal previa al embarazo. En casos de macroprolactinoma con extensión supraselar, se puede hacer campimetría trimestral de control.

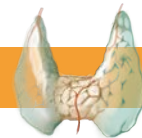
Aquellas pacientes que experimentan síntomas por crecimiento tumoral, pese al tratamiento farmacológico, pueden requerir cirugía transesfenoidal (en el segundo trimestre) y/o adelantar el parto.

Respecto a la lactancia, esta no parece aumentar el riesgo de crecimiento de los prolactinomas, de manera que se puede realizar lactancia natural en micro y macroprolactinomas que han permanecido estables en tamaño durante el embarazo. Una vez finalizada la lactancia natural, se reiniciaría el tratamiento médico. En mujeres con afectación visual esta contraindica la lactancia natural por ser necesario el tratamiento médico.

2.2. Exceso de hormona del crecimiento: acromegalia y gigantismo

■ Etiología

La causa más de frecuente de acromegalia (95%) es el adenoma hipofisario productor de GH. El 75% de los casos se deben a macroadenomas y el tamaño suele ser más voluminoso y el comportamiento más agresivo en los pacientes más jóvenes. Los carcinomas productores de GH son raros y se diagnostican solo por la presencia de metástasis. A los tumores que producen invasión local se les denomina **adenomas invasores**.



■ Manifestaciones clínicas

El exceso de GH produce **acromegalia**, enfermedad crónica debilitante asociada a un crecimiento exagerado de los huesos y las partes blandas.

Cuando el exceso de GH aparece en niños (antes del cierre de las epífisis) se produce un aumento del crecimiento lineal denominado **gigantismo**.

En los adultos (tras el cierre de las epífisis) se produce un crecimiento exagerado de partes óseas (manos, pies, perímetro craneal, prognatismo) y blandas (lengua, bocio, hepatomegalia, esplenomegalia) (**Figura 2.4**).



Figura 2.4. Fenotipo del paciente acromegálico: facies característica, prognatismo, aumento de separación interdentaria, crecimiento acral y osteoartropatía.

La hipertrofia laríngea determina una voz cavernosa, y el aumento del metabolismo produce sudoración (manos pastosas). Los pacientes con acromegalia presentan, además de los rasgos típicos, un incremento de la mortalidad que dependerá fundamentalmente de causas cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorias. Se observa resistencia insulínica en el 80%, intolerancia a la glucosa en el 50% y DM clínica en el 10-15%.

Existe hipertensión arterial en un tercio de los casos, así como aumento del grosor de la pared ventricular (miocardiopatía e insuficiencia cardíaca). Aparecen, con más frecuencia que en la población general, aneurismas intracraneales. Puede existir apnea del sueño hasta en el 50% de los casos. Muchos acromegálicos padecen síntomas neurológicos y osteomusculares, como cefalea, síndrome del túnel del carpo, debilidad muscular y artralgias **► MIR 16-17, 90.**

Puede aparecer amenorrea con o sin hiperprolactinemia (tumores cosecretores de GH y PRL o hiperprolactinemia por compresión del tallo hipofisario). El hirsutismo es común.

Aparecen con más frecuencia pólipos nasales. La acromegalia también se ha asociado con un riesgo aumentado de aparición de pólipos en el colon, aunque la relación con el cáncer de colon no es tan evidente.

Puede existir hipercalcemia y cálculos renales, y es frecuente la existencia de niveles de fosfato elevados. Sin embargo, la presencia de hipercalcemia suele deberse a la asociación con hiperparatiroidismo primario en el contexto de una MEN tipo 1.

■ Diagnóstico

Las determinaciones aleatorias de GH no deben utilizarse para el diagnóstico de la acromegalia (la liberación en forma de picos limita su utilidad). La determinación de los **niveles de IGF-1** es la primera prueba que se debe realizar ante la sospecha clínica de acromegalia. Si el resultado de la IGF-1 es positivo (elevados para la edad y sexo del paciente), se debe confirmar el diagnóstico, comprobando la **ausencia de supresión de los niveles de GH en presencia de hiperglucemia** (se realizará una sobrecarga oral de glucosa [SOG]).

El diagnóstico se confirma al objetivar niveles de GH a las dos horas de una sobrecarga oral con 75 g glucosa $> 1 \mu\text{g/L}$ ($> 0,3 \mu\text{g/L}$ con ensayos ultrasensibles).

Los pacientes acromegálicos pueden presentar respuestas paradójicas de GH a otros estímulos hipotalámicos que, en condiciones normales, no la estimulan: TRH (50%) y GnRH (10-15%). En acromegálicos, la bromocriptina y la cabergolina suelen inhibir la secreción de GH (50% de los casos), al contrario que en sujetos sanos, que la estimulan (**Figura 2.5**).

Una vez establecido el diagnóstico bioquímico de acromegalia, hay que efectuar estudios de imagen (RMN hipofisaria). Al igual que en cualquier otro macroadenoma hipofisario, si la causa de la acromegalia es un macroadenoma, se realizará un estudio del campo visual para descartar compresión del quiasma óptico, y una evaluación completa de la función hipofisaria para descartar la existencia de panhipopituitarismo.

En todos los pacientes acromegálicos se aconseja realizar **en el momento del diagnóstico** una **colonoscopia** y **cribado de las posibles complicaciones** (HTA, DM, enfermedad cardiovascular, osteoartropatía y apnea del sueño).

Recuerda

- El 95% de los casos de acromegalia se debe a la presencia de un adenoma hipofisario productor de GH (en la mayoría de las ocasiones, un macroadenoma). Además de las características fenotípicas, la enfermedad cursa con un aumento de la mortalidad, fundamentalmente de origen cardiovascular.
- El diagnóstico bioquímico se basa en la presencia de unos niveles de IGF-1 elevados para edad y sexo, junto con una GH que no se suprime tras la realización de una sobrecarga oral de glucosa.

■ Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento que potencialmente puede curar al paciente y se considera como tratamiento de elección en los microadenomas y macroadenomas potencialmente resecables. En aquellos macroadenomas con amplia extensión extraselar, aunque la cirugía no sea curativa, puede mejorar la respuesta al tratamiento médico posterior.

La tasa de curación quirúrgica es del 40% en los macroadenomas y del 90% en los microadenomas.

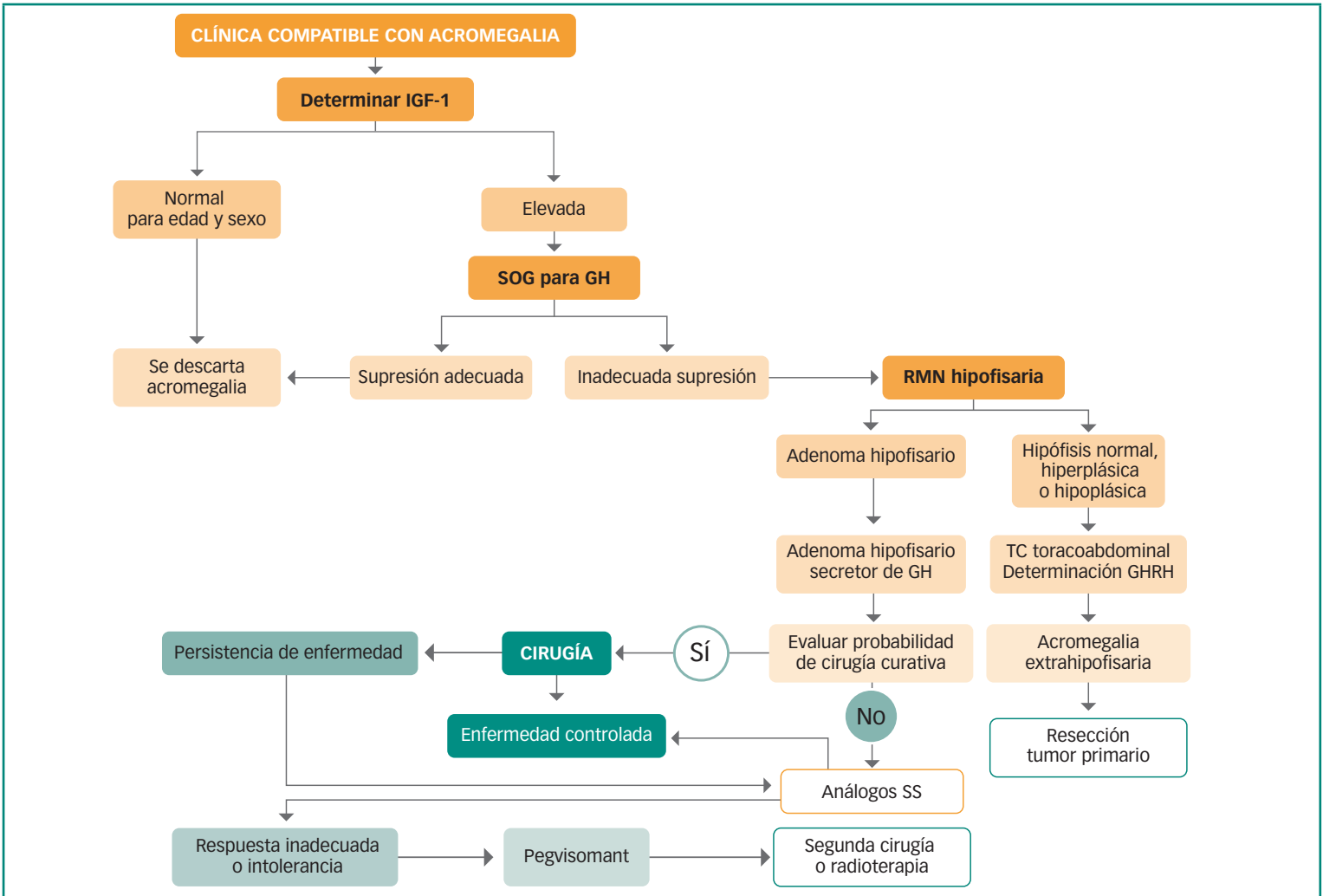


Figura 2.5. Algoritmo del diagnóstico y tratamiento de la acromegalia.

Radioterapia

Se utiliza en aquellos pacientes no curados tras la cirugía o cuando está contraindicada o el paciente la rechaza. Hoy en día es un tratamiento de **segunda o tercera elección**. Indicado si existen restos tumorales grandes, invasión del seno cavernoso o GH y/o IGF-1 muy altas.

Tratamiento médico

● Análogos de somatostatina

Los análogos de la somatostatina (ASS) actúan sobre todo a través del receptor SSTR 2. En células hipofisarias normales, los receptores 2 y 5 suprimen la secreción de GH. Son capaces de normalizar las concentraciones de GH e IGF-1 y de reducir el tamaño tumoral en la mitad de los casos de acromegalia.

Indicaciones:

- Valorar **tratamiento prequirúrgico** con análogos de somatostatina en caso de:
 - **Intubación difícil:** macroglosia, aumento del grosor de la faringe. SAHS. Se recomienda tratamiento intensivo prequirúrgico 3-6 meses con ASS en pacientes con SAHS grave en el momento del diagnóstico para reducir el riesgo anestésico.
 - ICC de alto gasto. Arritmias ventriculares.

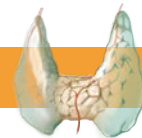
- Tratamiento de **primera línea** cuando no es posible curación/cirugía:
 - Macroadenomas invasores sin compromiso visual con posibilidad remota de curación quirúrgica.
 - Acromegálicos mayores con enfermedad leve y tumor localizado.
- Como **segunda línea terapéutica** están indicados tras un tratamiento quirúrgico que no consigue la curación del paciente.

Preparados:

- **Octreótida.** Se aplica por vía subcutánea, en dosis repetidas diariamente o en forma de liberación retardada (vía intramuscular o subcutánea profunda) en dosis única, cada 28 días.
- **Lanreótida.** Vía intramuscular o subcutánea profunda, en dosis única, cada 14 días, o 28 días en caso de la formulación de liberación retardada (lanreótida autogel).
- **Pasireótida.** Vía intramuscular cada 28 días. Se emplea en casos que no responden a los análogos anteriores, pero es el que más hiperglucemia produce, por lo que, de entrada, no está recomendado en paciente con diabetes (sobre todo mal controlada).

Efectos adversos:

Dolor abdominal, flatulencia, diarrea, esteatorrea, déficit de vitamina B₁₂ y liposolubles. Colelitiasis 20-30%, hiperglucemia (mayor con pasireótida), bradicardia. Si existe deseo de embarazo, suspender dos meses antes y sustituir por análogo de acción corta.



● Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos (fundamentalmente cabergolina), pueden utilizarse como tratamiento coadyuvante en dosis superiores a las utilizadas para el prolactinoma.

Son más eficaces en pacientes que presentan cosecreción de PRL.

Se suelen usar en combinación con agonistas de la somatostatina en pacientes con respuesta subóptima a estos últimos y se podrían emplear en casos determinados en monoterapia (tumores con elevación leve de IGF-I).

Se recomienda cabergolina 1-7 mg/semana (dosis mayores que en prolactinoma). Hay que hacer un ecocardiograma si la dosis es superior a 2 mg/semanales.

● Pegvisomant

Pegvisomant (PEG) es el antagonista selectivo del receptor de GH. Se fija al sitio uno del receptor de GH. Se administra vía subcutánea en inyecciones diarias.

Está indicado tras los análogos de somatostatina, en caso de no alcanzar con estos fármacos criterios de curación, o por la aparición de efectos secundarios graves.

La monitorización del tratamiento se realiza solo con los niveles de IGF-1. No se debe monitorizar la GH (pues el control del fármaco se produce a nivel distinto de la hipófisis). No disminuye el tamaño tumoral. Puede aumentar en el 3-5% de casos.

No hay que iniciar la monitorización si el adenoma se encuentra cerca del quiasma, y entonces hay que solicitar RMN a los 6-12 meses del inicio del tratamiento.

Efectos adversos:

- **Hepatotoxicidad** de 2,5 al 23%. Si las transaminasas aumentan tres veces por encima de su valor normal, hay que valorar suspender el fármaco.
- **Aumento de peso y dislipemia.**
- **Síndrome gripal.**
- **Crecimiento tumoral** 3-5%. Se considera crecimiento tumoral un aumento del 20% en los macroadenomas o un aumento mayor de 3 mm de diámetro en microadenomas.
- **Lipohipertrofia.**

En la **Tabla 2.5** se resumen los tratamientos en acromegalia.

	CIRUGÍA		ANÁLOGOS DE SS	PEGVISOMANT	CABERGOLINA	RADIOTERAPIA
	MICROadenoma	MACROadenoma				
Normalización IGF-1	90%	40%	40-70%	95%	10%. Inicialmente en el 30%, pero disminuye con el tiempo	50% a los 10 años
Reducción tamaño tumoral	95%	70%	< 50%	No	No hay datos	95%
Complicaciones y efectos secundarios	Hipopituitarismo: raro DI: 5%	Hipopituitarismo: 15% DI: 10%	Efectos secundarios GI, litiasis biliar	Hepatotoxicidad	Náuseas, congestión nasal, hipotensión ortostática	Hipopituitarismo: 50% a los 10 años Déficits neurológicos

DI: diabetes insípida; GI: gastrointestinales; SS: somatostatina.

Tabla 2.5. Tratamientos en acromegalia.

Consideraciones especiales del tratamiento

Si no hay curación tras la cirugía:

- La **reintervención** solo está indicada cuando existan restos tumorales visibles y potencialmente extirpables en su totalidad o efectos compresivos locales.
- Tras el fracaso de la cirugía el **tratamiento** siguiente será como norma general los ASS. Si la respuesta análogos es nula debe suspenderse e iniciar tratamiento con PEG. Ante una respuesta parcial a ASS puede asociarse PEG.
- Si la actividad de la acromegalia es muy leve, se puede **probar con agonistas dopaminérgicos** especialmente en los que presenten concomitantemente elevación de prolactina.
- Si tras la cirugía persiste importante resto tumoral inextirpable, se debe plantear **tratamiento radioterápico** sobre todo si la respuesta análogos es subóptima.

Criterios de curación y enfermedad controlada

La normalización de los niveles de IGF-1 tras la cirugía inicial implica que la enfermedad está controlada (si además la GH se suprime tras la sobrecarga oral de glucosa, se podrá decir que el paciente se ha curado; si no es así, se podría hablar de una "curación parcial"). En este caso no es necesario más tratamiento, pero sí observación.

Si es preciso emplear tratamiento médico (análogos de somatostatina) tras la cirugía, los objetivos de dicho tratamiento serán la normalización de la IGF-1 y una GH < 1 µg/L al azar (o < 0,4 µg/L con técnicas ultrasensibles) durante el mismo (los análogos de somatostatina alteran la respuesta fisiológica a la sobrecarga oral de glucosa e impiden el uso de esta prueba).

Cuando se alcanzan estos criterios, la mortalidad se equipara a la de la población general. Todos los pacientes acromegálicos precisan seguimiento y evaluación a largo plazo para detectar la recidiva de la enfermedad.

2.3. Déficit de hormona de crecimiento en el adulto

■ Etiología

La causa más frecuente en el adulto son los tumores hipofisarios y paraselares y/o el tratamiento quirúrgico/radioterápico de los mismos (90% de los casos). Tras la cirugía, un 80% tiene déficit de GH y casi un 100% lo presenta a los 5 años de la radioterapia hipofisaria.

Clínica

Existe evidencia científica de que el déficit de GH en el adulto produce un conjunto de alteraciones metabólicas, alteración de la composición corporal, disminución de la capacidad de ejercicio y actividad física, y alteraciones psicológicas y de la calidad de vida (Tabla 2.6).

SÍNTOMAS	SIGNOS
Aumento de grasa corporal	Sobrepeso
Disminución de masa muscular	Aumento de adiposidad abdominal
Disminución de fuerza física	Hipotrofia muscular
Disminución de sudoración	Piel fina y seca
Disminución de vitalidad	Afectividad deprimida
Alteración psicológica y de calidad de vida	

Tabla 2.6. Clínica del déficit de GH del adulto.

Diagnóstico

Se realiza mediante:

- **IGF-1 basal.** Prueba que suele usarse por su sencillez y especificidad, aunque hasta un 40% de los adultos con déficit de GH puede tener valores normales de IGF-1, por lo que no sería la prueba más sensible para el diagnóstico. Si existe enfermedad hipotálamo-hipofisaria confirmada y panhipopituitarismo, una IGF-1 baja es suficiente para hacer el diagnóstico de déficit de GH del adulto. Ante resultados equívocos de IGF-1 se deben emplear test de estímulo para GH.
- **Hipoglucemia insulínica.** Test de estímulo de referencia (*gold standard*). El déficit de GH se define como la incapacidad para alcanzar un pico máximo estimulador > 5 µg/L durante la hipoglucemia.
- **Otros test de estimulación.** El más empleado por presentar menos falsos positivos, es el **test de estimulación con arginina-GHRH**. Se puede emplear también la **arginina-L-dopa** y el **glucagón**.

Tratamiento

El beneficio del tratamiento sustitutivo está claramente establecido en términos de incremento de la masa muscular y disminución del tejido adiposo.

En España, la indicación actual de tratamiento con GH en el adulto se establece para:

- Pacientes con un déficit grave debido a una alteración orgánica o morfológica del eje hipotálamo-hipofisario, con coexistencia al menos de otro déficit hormonal hipofisario (excepto de PRL), adecuadamente sustituido antes de valorar el inicio de GH.
- Pacientes con déficit de GH aislado de la infancia que persiste tras reevaluación en la edad adulta.
- Pacientes con deleciones del gen de la GHRH, su receptor o del gen de GH.
- Pacientes con déficit de GH de la infancia asociado a algún otro déficit que no precisan reevaluarse.

La dosis recomendada es menor que en niños y se debe aumentar, si es necesario, para mantener los niveles de IGF-1 aproximadamente en la mitad del rango normal para sexo y edad.

La monitorización del tratamiento se hace con los niveles de IGF-1.

La GH está contraindicada en presencia de enfermedad maligna activa, enfermedad tumoral hipotálamo-hipofisaria no controlada, hipertensión intracraneal, retinopatía diabética preproliferativa o proliferativa e hipersensibilidad a GH o algunos de sus excipientes.

2.4. Alteraciones de las gonadotrofinas

Tumores hipofisarios secretores de gonadotrofinas

Los tumores secretores de gonadotrofinas son generalmente macroadenomas que producen habitualmente FSH o FSH junto a LH; rara vez LH sola. En otros se encuentran cantidades normales de gonadotrofinas intactas con aumento de la producción de subunidades de estas, sobre todo de la subunidad α .

En la mayoría de los casos no producen clínica derivada de la secreción hormonal (adenoma hipofisario clínicamente no funcionante), estimándose que más del 80% de los macroadenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes son en realidad gonadotropinomas y producen clínica por efecto masa.

Otras veces se diagnostican en varones por disminución de la libido y reducción de la concentración de testosterona (en ocasiones, la LH secretada es inactiva).

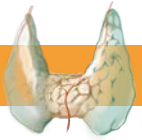
El tratamiento de los macroadenomas productores de gonadotrofinas es similar al de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes (cirugía, radioterapia o ambas).

Hipogonadismo hipogonadotrófico o central

El hipogonadismo hipogonadotrófico o central se caracteriza por niveles séricos bajos de testosterona o estradiol, acompañados de concentraciones bajas de FSH y de LH. El déficit de gonadotrofinas puede ser congénito o adquirido. Entre los trastornos hereditarios asociados a hipogonadismo central se encuentran trastornos hipotalámicos como el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Laurence-Moon-Biedl.

El **síndrome de Kallman** ► MIR 15-16, 85, o hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, se debe a un déficit aislado de gonadotrofinas por un defecto en la síntesis o liberación de GnRH (mutación del gen KAL). La secreción del resto de las hormonas hipofisarias suele mantenerse intacta. Frecuentemente implica anosmia o hiposmia, hipotrofia testicular, criptorquidia y malformaciones renales.

Los valores de LH, FSH y testosterona son bajos y no responden al estímulo aislado con GnRH. Este trastorno se hereda de forma recesiva ligado al cromosoma X (las mujeres serían habitualmente portadoras que transmiten la enfermedad y los varones la padecen), o como rasgo autosómico dominante de expresividad variable.



Los defectos adquiridos de producción de GnRH son frecuentes: hiperprolactinemia, desnutrición, anorexia nerviosa, ejercicio físico intenso y estrés inhiben la liberación de GnRH.

También existe este déficit en la hemocromatosis y en algunos síndromes pluriglandulares autoinmunitarios ► **MIR 18-19, 90**.

La testosterona es el tratamiento de elección en el hipogonadismo del varón que no desea fertilidad (**Tabla 2.7**), como lo es la terapia con estrógeno/progestágeno en la mujer premenopáusica.

Los pacientes con déficit de GnRH pueden alcanzar la fertilidad mediante el tratamiento con análogos de GnRH administrados de forma pulsátil (mediante bomba de infusión subcutánea) ► **MIR 15-16, 85; MIR 14-15, 90**. Si el trastorno es hipofisario, será necesario administrar FSH y LH.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON TESTOSTERONA	
Efectos deseables	Desarrollo y mantenimiento de caracteres sexuales secundarios Aumento de libido, fuerza muscular y densidad mineral ósea Disminución de masa grasa
Efectos adversos	Acné Síntomas de HBP SAHS Poliglobulia
Contraindicaciones	Cáncer de mama y próstata, hematocrito > 50%, PSA > 4, ICC mal controlada, tumores hepáticos previos o existentes
Formas de administración	Inyectada i.m.: propionato (2-4 veces/semana), cipionato (cada 2-4 semanas), undecanoato (cada 10-12 semanas) Gel (administración diaria)

HBP: hiperplasia benigna de próstata; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; i.m.: intramuscular; SAHS: síndrome de apnea/hipoapnea del sueño.

Tabla 2.7. Tratamiento sustitutivo con testosterona en el varón.

2.5. Ginecomastia

La **ginecomastia** es la proliferación benigna del tejido glandular mamario en el varón debido a una alteración del balance testosterona/estrógenos. La disminución de la producción androgénica o resistencia a la acción de los andrógenos, el aumento en la síntesis de estrógenos, el aumento de conversión periférica de precursores estrogénicos, el bloqueo del receptor de andrógenos o el aumento de SHBG (globulina transportadora de esteroides sexuales) son mecanismos que la producen.

Se presenta como una tumoración justo bajo la aréola, que puede ser móvil, en ocasiones dolorosa y unilateral o bilateral ► **MIR 15-16, 168**. La más frecuente es la **ginecomastia puberal persistente**. Le siguen en frecuencia la etiología **farmacológica** (espirolactona, cimetidina, inhibidores de 5- α -reductasa, ketoconazol, estrógenos, antiandrógenos, etc.) y la **idiopática**.

Otras causas menos frecuentes son la cirrosis hepática, la insuficiencia renal crónica, el **hipogonadismo**, el hipertiroidismo o los **tumores** por secreción de hCG o estradiol (**Tabla 2.8**).

GINECOMASTIA	
Marcadores tumorales	hCG α -fetoproteína
Hormonas	Testosterona FSH LH Estradiol TSH Prolactina (esta última no sería imprescindible en primer término salvo que se demuestre un hipogonadismo central)

Tabla 2.8. Pruebas bioquímicas a solicitar en el estudio de una ginecomastia.

EXCESO DE ESTRÓGENOS	Administración exógena (intencionada o no) Aumento de la producción endógena de estrógenos 1. Aumento de la secreción: - Tumores testiculares: tumores de células de Leydig, tumores de células de Sertoli o tumores productores de hCG (homología con LH) - Tumores adrenales feminizantes: por secreción directa de estrógenos o por secreción masiva de andrógenos adrenales débiles (DHEA-S y androstendiona), que son aromatizados a estrógenos en otros tejidos 2. Aumento de la aromatización de andrógenos a estrógenos - Aumento de tejido adiposo (obesidad, ancianos) - Aumento de expresión de la aromatasa en un tumor (carcinoma hepatocelular fibrolamelar) - Síndrome por exceso de aromatasa familiar 3. Alcoholismo: mayor actividad de la aromatasa 4. Aumento de disponibilidad del sustrato que va a ser aromatizado: - Cirrosis hepática con aumento en los niveles de androstendiona - Tumores adrenales feminizantes, donde existe una mayor producción de andrógenos débiles - Uso o abuso de andrógenos (varones que reciben testosterona o culturistas que utilicen esta hormona)
DÉFICIT DE ANDRÓGENOS	1. Daño testicular: radiación, quimioterapia, traumatismo o infecciones 2. Fármacos que inhiben la biosíntesis de testosterona o dihidrotestosterona (DHT), como ketoconazol, metronidazol, espirolactona, finasterida y dutasterida 3. Síndrome de Klinefelter 4. Defectos heredados (defectos CYP 17 A1, 3 β HSD) 5. Hipogonadismo secundario
RELACIÓN ANDRÓGENOS/ESTRÓGENOS ALTERADA	1. Ginecomastia fisiológica (neonato, puberal y senil) 2. Secundaria a patologías: síndrome de realimentación, insuficiencia renal y diálisis, cirrosis hepática, hipertiroidismo, VIH
DISMINUCIÓN DE LA ACCIÓN ANDROGÉNICA (INSENSIBILIDAD ANDROGÉNICA)	1. Síndrome de insensibilidad a andrógenos parcial o completo 2. Fármacos bloqueantes del receptor androgénico: espirolactona, acetato de ciproterona, bicalutamida y cimetidina

Tabla 2.9. Causas de ginecomastia.

El diagnóstico diferencial se realiza con la **pseudoginecomastia** (aumento mamario por tejido graso) y con el cáncer de mama (en este caso la presentación clínica suele ser unilateral, como una tumoración excéntrica al complejo aréola-pezones, no dolorosa, de consistencia aumentada y, en ocasiones, asociada a adenopatías axilares o telorrea), para lo que pueden ser útiles la realización de mamografía o ecografía mamaria.

El manejo de la ginecomastia depende de su etiología (suspensión del fármaco causante, tratamiento con testosterona en el hipogonadismo, etc.).

En la **ginecomastia idiopática** la observación suele ser el proceder habitual, ya que no es rara su resolución espontánea, aunque si la evolución de la misma es mayor de un año, habrá que recurrir al tratamiento quirúrgico (la resolución pasado este tiempo es más rara, por haberse desarrollado ya tejido fibroso).

Se puede emplear tratamiento médico en casos de menos de un año de evolución en pacientes con **ginecomastia dolorosa o con afectación psicológica** (tanto adolescentes como adultos). Se suelen emplear moduladores selectivos del receptor de estrógenos (tamoxifeno), aunque su eficacia es limitada (mejoran el dolor, pero no consiguen resolver el aumento del tejido glandular totalmente) y han de suspenderse si no hay mejoría en 2-3 meses.

2.6. Alteraciones de la tirotrofina

■ Hipotiroidismo central (hipotalámico o hipofisario)

Los pacientes con hipotiroidismo central no presentan bocio ni elevación del colesterol y suelen presentar déficit asociados de otras hormonas hipofisarias (Tabla 2.10). Se caracteriza por la existencia de niveles bajos de T4 con cifras bajas o inadecuadamente dentro de la normalidad de TSH. Durante el tratamiento sustitutivo se utilizarán los niveles de T4 libre para controlar la eficacia del tratamiento.

	HIPOTIROIDISMO PRIMARIO	HIPOTIROIDISMO CENTRAL
T4, T3	Disminuidos	Disminuidos
TSH	Aumentada	Disminuida o inadecuadamente dentro de la normalidad
Colesterol	Aumentado	Normal
Bocio	Sí o no	No
Déficits hormonales asociados	No frecuentes	Sí frecuentes (ACTH-cortisol)
Tratamiento	Levotiroxina	Levotiroxina (+ otras hormonas, si precisa)
Seguimiento de tratamiento	TSH	T4 libre

Tabla 2.10. Características diferenciales entre hipotiroidismo primario e hipotiroidismo central.

■ Hipertiroidismo hipofisario

El adenoma hipofisario secretor de TSH (TSHoma) es muy poco frecuente (< 2% de los adenomas hipofisarios) y habitualmente se presenta como macroadenoma.

Clínicamente cursa con síntomas derivados del efecto masa del tumor, junto con hipertiroidismo y bocio difuso. Desde un punto de vista bioquímico, el dato característico es la asociación de niveles elevados de T4 con valores de TSH elevados o inadecuadamente normales. Es característica la liberación de cantidades excesivas de subunidad α (cociente subunidad α /TSH aumentado).

El diagnóstico diferencial se plantea con la resistencia a las hormonas tiroideas (RHT), de la que clínicamente solo se diferencia por la ausencia de tumor hipofisario demostrable en la RHT, el aumento de α -subunidad de TSH (no presente en la RHT) y el aumento de TSH ante el estímulo con TRH que se produce en la RHT (menos frecuente en TSHoma). En ambos casos, la secreción de TSH disminuye tras el tratamiento con octreótida.

El tratamiento de los adenomas productores de TSH va dirigido al tumor (cirugía + radioterapia).

2.7. Alteraciones de la corticotrofina

Puede ser por exceso o por déficit de ACTH

■ Exceso de ACTH

Ocurre en:

- **Síndrome de Nelson.** Se trata de un tumor hipofisario productor de ACTH descrito en pacientes sometidos a suprarrenalectomía bilateral previa. Tiene un comportamiento agresivo, con tendencia a invadir estructuras adyacentes, y niveles muy elevados de ACTH que producen hiperpigmentación. Descrito como una complicación clásica (no actual) en pacientes con enfermedad de Cushing no curados en los que se realizaba la suprarrenalectomía bilateral para resolver el hipercortisolismo.
- **Síndrome de Cushing ACTH-dependiente.** Véase el Tema 4 de este manual.

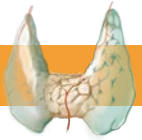
■ Déficit de ACTH

La insuficiencia suprarrenal secundaria a déficit de ACTH se puede observar de modo aislado o asociado a otros déficits hormonales hipofisarios.

La causa más frecuente de déficit reversible de ACTH es el tratamiento prolongado con glucocorticoides, que suprime la secreción de CRH y ACTH y constituye la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal ▶ MIR 20-21, 161. Se requieren al menos tres semanas de tratamiento esteroideo para producir la supresión del eje y en casos de tratamiento prolongado, la recuperación del mismo puede tardar semanas en ocurrir (durante las cuales el paciente tendría que recibir tratamiento esteroideo en situaciones de estrés).

Clínicamente, se distingue de la insuficiencia suprarrenal primaria por la ausencia de hiperpigmentación y la ausencia de hiperpotasemia (ya que la vía mineralocorticoidea no se altera en el déficit de ACTH).

Los pacientes pueden presentar hiponatremia, ya que el cortisol es necesario para eliminar agua libre.



2.8. Hipopituitarismo

El hipopituitarismo es el déficit de una o varias hormonas hipofisarias.

■ Etiología

La etiología del hipopituitarismo puede ser múltiple. En la forma aguda, la primera manifestación clínica será la dependiente del déficit de ACTH. En la forma progresiva, típica de un macroadenoma, el orden característico es el fallo inicial de GH, seguido de LH y FSH, para posteriormente aparecer el déficit de TSH y ACTH.

En otras etiologías, como la de la hipofisitis linfocítica, suele aparecer característicamente déficit de TSH y ACTH como primeras manifestaciones. Si aparece diabetes insípida, el defecto suele ser de neurohipófisis (típico de las metástasis) o afectar a la parte superior del tallo (Tabla 2.11).

IDIOPÁTICAS O GENÉTICAS	Déficit de hormona hipotalámica o hipofisaria Síntesis anómala de hormonas
ENFERMEDADES INFECCIOSAS, GRANULOMATOSAS E INFILTRATIVAS	Sarcoidosis, histiocitosis, tuberculosis Sífilis, micosis, bacterianas Hemocromatosis
NECROSIS Y ALTERACIONES VASCULARES	Necrosis posparto (síndrome de Sheehan) Enfermedad vascular (DM), aneurisma carótida interna Necrosis postraumática (TCE)
ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS	Hipofisitis linfocitaria
NEOPLASIAS	Metástasis Tumores hipotalámicos (glioma, craneofaringioma) Macroadenomas hipofisarios
YATRÓGENAS	Sección del tallo Radiación Hipofisectomía

Tabla 2.11. Causas de hipopituitarismo.

El **síndrome de Sheehan** es una necrosis hipofisaria que aparece cuando el parto se complica con hemorragia intensa e hipotensión.

La disminución brusca del flujo sanguíneo a la hipófisis, hipertrofiada durante la gestación, produce una hipoxia hipofisaria y el infarto glandular isquémico.

Como consecuencia de ello, se produce un hipopituitarismo completo cuya primera manifestación suele ser la incapacidad para la lactancia tras el parto por la ausencia de PRL.

Posteriormente van apareciendo los siguientes déficits hipofisarios. Característicamente la RMN hipofisaria es normal. El tratamiento consiste en la reposición hormonal.

■ Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo dependen de la etiología, el tiempo de instauración, la edad del paciente y la hormona u hormonas deficitarias.

■ Diagnóstico

Se realizarán estudios de imagen (RM) y una evaluación funcional de la hipófisis. Si se objetiva un macroadenoma hipofisario como causa del hipopituitarismo, se tendrá que añadir un estudio campimétrico y oftalmológico completo.

Desde el punto de vista funcional, determinación de niveles basales hormonales (PRL, IGF-1, T4 libre, TSH, cortisol, LH, FSH, testosterona o estradiol) y pruebas dinámicas (hipoglucemia insulínica) para valorar la reserva hipofisaria, especialmente en el déficit de GH y ACTH (Tabla 2.12).

HORMONA	CLÍNICA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
PRL	Agalactia	• Niveles de PRL basal bajos	No se sustituye (lactancia artificial)
GH	Talla baja (niños), obesidad central, alteración del metabolismo y calidad de vida (adultos)	• Niveles de IGF1 bajos • Normalmente requiere prueba de estímulo: hipoglucemia insulínica • Otras pruebas de estímulo: arginina, clonidina	GH s.c. • Niños: déficit aislado o combinado • Adultos: si hay déficit de otras hormonas (salvo solo PRL)
FSH, LH	Hipogonadismo hipogonadotropo (amenorrea, en mujeres y pérdida de libido, impotencia, ginecomastia en varones, Infertilidad en ambos sexos)	• Niveles de estradiol/testosterona bajos con FSH/LH no elevadas	• Esteroides gonadales , si no deseo de fertilidad • LH y FSH s.c. , si deseo de fertilidad • GnRH en bomba con pulsos si el problema es hipotalámico
TSH	Hipotiroidismo secundario (enlentecimiento de funciones y tendencia a edema) sin bocio ni dislipemia	• T4L basal baja con TSH no elevada (un 30% de pacientes tiene TSH basal normal)	Levotiroxina oral , después de corticoides si coexiste déficit de ACTH
ACTH	Insuficiencia suprarrenal secundaria (astenia, hipotensión, hipoglucemia, hiponatremia, pérdida de peso, etc.)	• Cortisol 8 am < 3,5 µg/dL es diagnóstico, • Cortisol 8 am > 18 µg/dL excluye el diagnóstico • Generalmente requiere una prueba de estímulo: hipoglucemia insulínica (se puede realizar el test de ACTH i.v. si se sospecha fallo crónico de ACTH)	Hidrocortisona oral o i.v. (en caso de crisis) Primer déficit a sustituir en caso de un panhipopituitarismo

Tabla 2.12. Diagnóstico y tratamiento del hipopituitarismo.

Tratamiento

En la mayoría de los casos, las carencias hormonales del hipopituitarismo se tratan administrando las hormonas deficitarias propias de los órganos diana afectados (tiroides, suprarrenales, gónadas).

Siempre que en un paciente coexista un déficit de cortisol (insuficiencia suprarrenal primaria o central) con un déficit de hormonas tiroideas (hipotiroidismo primario o central) es muy importante comenzar sustituyendo los glucocorticoides antes que las hormonas tiroideas, para evitar una crisis suprarrenal, dado que el tratamiento con levotiroxina acelera el catabolismo del cortisol (Tabla 2.12).

2.9. Masas selares y otras alteraciones radiológicas

Los tumores selares constituyen el 15% de los tumores intracraneales. Pueden manifestarse por clínica hormonal (ya sea de hiper o hipofunción) o por síntomas compresivos derivados de la afectación de estructuras adyacentes: cefalea, alteraciones del campo visual, parálisis de pares craneales.

Entre un 10-20% de la población general alberga incidentalomas hipofisarios, es decir, pequeños microadenomas o microquistes no secretores en los que la actitud implica solo el seguimiento con pruebas de imagen y hormonales.

En la Tabla 2.13 se resume el diagnóstico diferencial de las masas selares:

ADENOMAS HIPOFISARIOS	- Adenomas productores de PRL, GH, TSH, ACTH, FSH, LH (funcionantes y no funcionantes) - Adenoma plurihormonal - Adenoma células Null
OTROS TUMORES BENIGNOS	- Quistes: Rathke, epidermoide, dermoide, aracnoideo. - Craneofaringioma - Mucocele
TUMORES MALIGNOS	- Oncocitoma hipofisario - Carcinoma hipofisario. - Células germinales: germinoma, teratoma - Glioma, ependimoma, astrocitoma - Linfoma - Cordoma - Metástasis
TUMORES DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR	Pituicitoma, tumor de células granulares, gangliocitoma
LESIONES INFECCIOSAS, INFILTRATIVAS Y GRANULOMATOSAS	- Sarcoidosis - Histiocitosis de células de Langerhans - Granulomatosis de Wegener - Hipofisitis granulomatosa y linfocítica - Absceso hipofisario - Tuberculosis, histoplasmosis, cisticercosis, hidatidosis
LESIONES VASCULARES	Aneurisma, fístula arteriovenosa

Tabla 2.13. Diagnóstico diferencial de las masas selares.

Adenomas hipofisarios

Los adenomas hipofisarios son muy frecuentes: se encuentran en hasta un 10% de autopsias. No hay diferencias entre sexos. Son más frecuentes entre la tercera y la sexta década de la vida, aunque pueden ocurrir a cualquier edad.

Los adenomas hipofisarios se clasifican según su producción hormonal, su tamaño (microadenomas < 1 cm y macroadenomas > 1 cm) y su histología. Según su producción hormonal, los más frecuentes son los prolactinomas (hasta el 50% de todos los adenomas hipofisarios y el 80% de los funcionantes), no funcionantes (constituyen el 25-35 % de todos los adenomas hipofisarios y se trata del macroadenoma más frecuente), somatotropinomas (20%), corticotropinoma (10-15%) y por último el tirotropinoma (también llamado TSHoma < 1%).

Los adenomas hipofisarios también pueden formar parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1).

Manifestaciones clínicas

Si producen hormonas se dará el cuadro clínico correspondiente (Tabla 2.14). Si son macroadenomas, pueden producir panhipopituitarismo o déficit aislado hormonal. Con basales hipofisarias, el déficit más frecuente es de gonadotropinas. Si se hacen pruebas de estímulo, el más frecuente es el déficit de GH.

Manifestaciones locales

Pueden existir defectos campimétricos, ya que el quiasma óptico se sitúa por delante y encima de la hipófisis, y la expansión supraselar de los adenomas puede comprimirlo. Si la extensión del adenoma se realiza lateralmente, invadiendo los senos cavernosos, se producen parálisis oculomotoras; la más frecuente es la del III par craneal.

Puede existir afectación del IV y VI pares, y si se afecta el V par, aparece dolor y parestesias en su zona de distribución; además, también puede existir compresión de la arteria carótida (MIR 19-20, 19). La cefalea es frecuente en los tumores voluminosos (Figura 2.6). La presencia de hidrocefalia y diabetes insípida (DI) orientaría más a patología hipotalámica (craneofaringioma).

El defecto campimétrico más frecuente es la hemianopsia bitemporal (Figura 2.7).

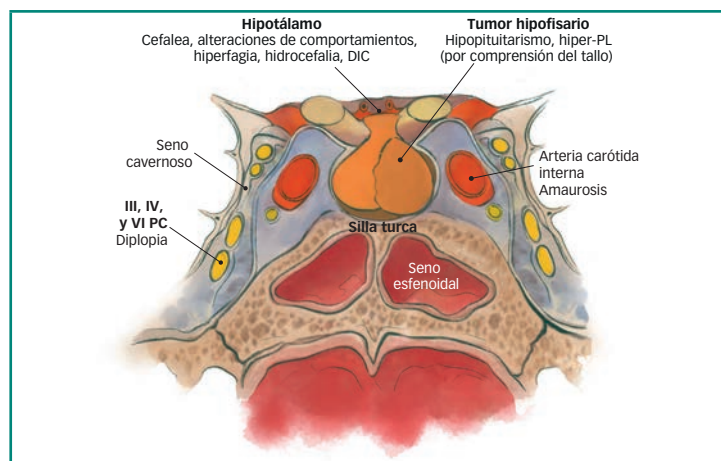
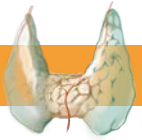


Figura 2.6. Clínica por efecto masa de los adenomas hipofisarios.



ADENOMA	PRODUCCIÓN HORMONAL	CLÍNICA	DIAGNÓSTICO
Prolactinoma	PRL	- Hipogonadismo hipogonadotropo - Galactorrea	PRL basal elevada: - Microprolactinomas (100-250 ng/mL) - Macroprolactinomas (> 250 ng/mL)
No funcionantes	Gonadotropinomas clínicamente silentes: 70-90% (Producen FSH y LH) Células nulas (null cell): 30%. Tienen inmunohistoquímica negativa para hormonas hipofisarias Silentes: no hay producción bioquímica pero sí inmunohistoquímica positiva (ACTH, GH, TSH y plurihormonales)	- Asintomáticos - Efecto masa (si > 1 cm) - Hipogonadismo (déficit hormonal clínico más frecuente) 35 % secretan suficiente FSH o LH para producir en prepúberes desarrollo mamario, sangrado vaginal (niñas), y pubertad precoz si hay producción de LH (niños)	- FSH, LH o aumento de α subunidad - Inmunohistoquímica positiva para distintas hormonas
Somatotropinoma	GH	Acromegalia o gigantismo (niños)	- IGF1 elevada - GH no suprimida tras SOG
Corticotropinoma	ACTH	- Enfermedad de Cushing: obesidad central, estrías rojo vinosas, piel atrófica, miopatía - Síndrome de Nelson: síntomas compresivos + hiperpigmentación	- Pruebas de hipercortisolismo patológicas: CLU, test de Nugent, cortisol nocturno - ACTH no suprimido
Tirotropinoma (TSHoma)	TSH	- Hipertiroidismo central - Efecto masa - Bocio	- TSH no suprimida con T4L y T3L elevadas - Elevación de α subunidad

Tabla 2.14. Diagnóstico y tratamiento del hipopituitarismo.

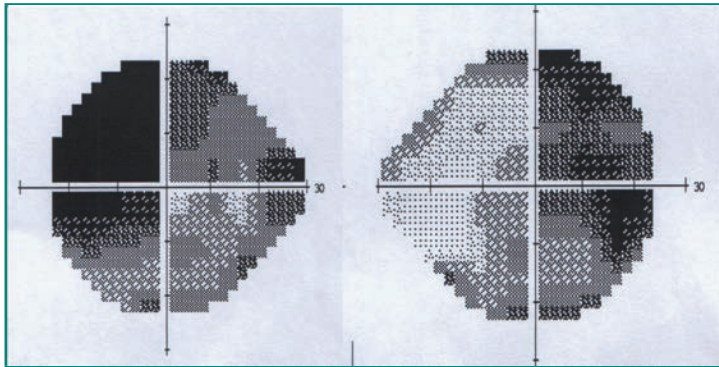


Figura 2.7. Campimetría con hemianopsia bitemporal secundaria a macroadenoma hipofisario.

● Tratamiento del adenoma hipofisario

El algoritmo terapéutico del adenoma hipofisario se resume en la **Figura 2.8**. Para cada uno de los adenomas productores de hormonas (véase los subapartados 2.1 y 2.3 de este tema).

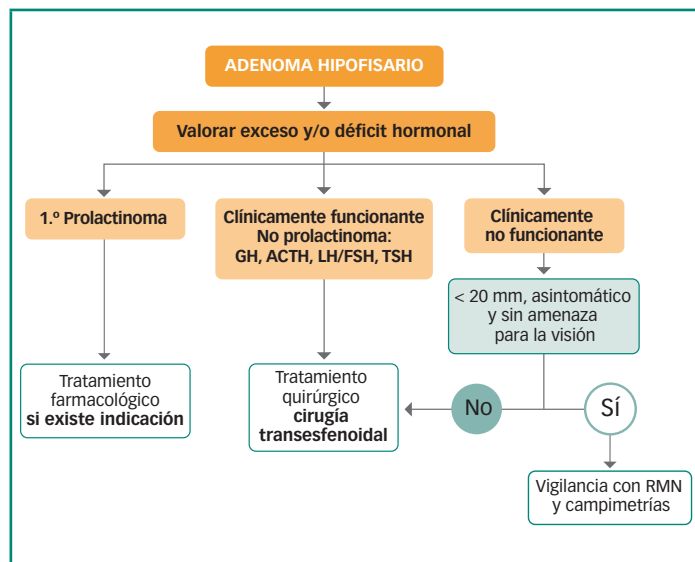


Figura 2.8. Algoritmo terapéutico de los adenomas hipofisarios.

Respecto a los **adenomas no funcionantes**, puede optarse por manejo conservador (**Figura 2.8**) o de tratamiento, en este caso las posibilidades son: cirugía, radioterapia y fármacos.

- **Cirugía.** La cirugía reduce el tamaño tumoral, mejora la visión en un 80% y disminuye la hipersecreción hormonal en el 90% de los casos. La mejoría clínica puede ocurrir hasta un año poscirugía. Se produce remisión en el 44 % de los casos y recurrencia en el 30%, dependiendo del grado de resección. Si hay restos grandes puede realizarse una segunda cirugía a los cuatro meses de la primera. La cirugía de los macroadenomas tiene una tasa de mortalidad < 1% y una morbilidad en torno al 6%. Las complicaciones más frecuentes son hipopituitarismo (10%), diabetes insípida transitoria (5%) y permanente (1%), rinorrea de LCR (3,3%), pérdida visual (1,5%), parálisis del III par permanente (0,6%) y meningitis (0,5%).
- **Radioterapia.** Es la segunda línea tras la cirugía o el tratamiento inicial cuando la cirugía está contraindicada. No es útil como primera opción cuando hay déficit visual, porque el efecto es lento, tarda meses (**Tabla 2.15**).

	RADIOTERAPIA CONVENCIONAL	RADIOCIRUGÍA (GAMMA-KNIFE)	RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA FRACCIONADA
Indicaciones	Grandes restos poscirugía o crecimiento en el seguimiento y panhipopituitarismo	Tumores menores de 3 cm y alejados del quiasma más de 3 o 5 mm Restos tumorales en el seno cavernoso no resecables (los pares III, IV, V y VI son más radiorresistentes que el quiasma) Rescate tras radioterapia fraccionada	Resto tumoral mayor de 2-3 cm Resto tumoral cercano a la vía óptica Lesión extensa supraselar o de difícil delimitación
Resultados	Control en el 95% Regresión en el 75%	Control superior al 80%, Regresión en más del 60%	Control en más del 90% a 5 años

Tabla 2.15. Tipos de radioterapia.

- **Fármacos.** Los más empleados son la cabergolina y los análogos de la somatostatina. La temozolamida se reserva para tumores recidivantes y agresivos (**Tabla 2.16**).

	CABERGOLINA	ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA
Resultados	Estabilización del tamaño tumoral en más del 60% Reducción tumoral en más del 25% Mejoría visual en más del 20%	Reducción tumoral en el 12% Mejoría visual en el 33% La cefalea mejora, aunque no haya disminución del tamaño tumoral

Tabla 2.16. Resultados de la terapia farmacológica en adenomas hipofisarios no funcionantes.

Recordar

- Los adenomas hipofisarios secretores más frecuentes son los prolactinomas y los secretores de GH. Además de la clínica por hipersecreción hormonal, los macroadenomas hipofisarios pueden producir clínica por efecto masa: alteraciones visuales (hemianopsia bitemporal), alteraciones neurológicas (cefalea, alteración de pares craneales) y déficit de otras hormonas hipofisarias.
- El tratamiento de elección de los prolactinomas (si tienen indicación de tratamiento) es el tratamiento médico.
- El tratamiento de elección de los adenomas funcionantes (diferentes del prolactinoma) es la cirugía.
- Los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes, de < 2 cm, que no producen clínica por efecto masa, se encuentran alejados del quiasma óptico y no producen déficit de hormonas hipofisarias pueden seguirse con observación.

Apoplejía hipofisaria

El infarto hemorrágico agudo de un adenoma hipofisario produce un síndrome llamativo caracterizado por cefalea intensa de inicio brusco (síntoma más frecuente), disminución del nivel de consciencia, irritación meníngea, oftalmoplejía y alteraciones pupilares. Aunque es más frecuente en los tumores productores de GH y en los productores de ACTH, puede ser la primera manifestación de cualquier adenoma (Figura 2.9).

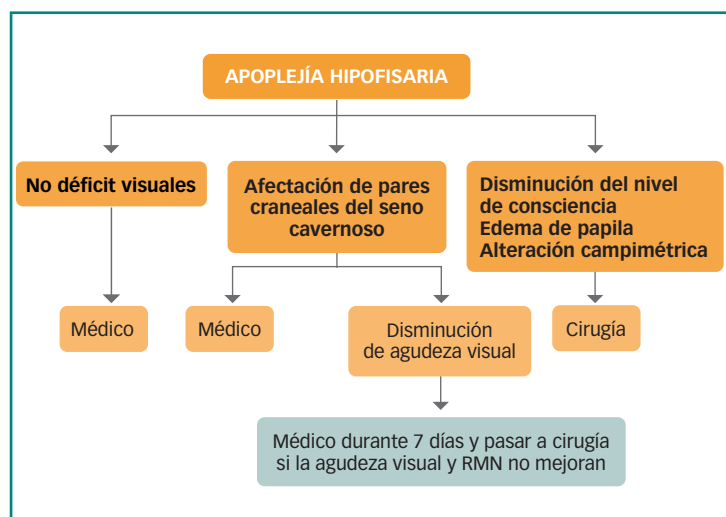


Figura 2.9. Guía del manejo terapéutico de la apoplejía hipofisaria.

Suele acompañarse de uno o varios déficits hormonales de la adenohipófisis ▶ MIR 23-24, 94. La hipófisis posterior no suele afectarse. La presencia de leve hiperprolactinemia inicial (por compresión de tallo) no está descrita de forma uniforme en las diferentes revisiones clínicas (a medio largo plazo se suele producir déficit de PRL).

El tratamiento suele ser conservador (incluyendo esteroides a dosis altas y manitol si es necesario), precisándose descompresión quirúrgica en los casos de afectación visual severa (no tanto por afectación de oculomotores, sino por la presencia de edema de papila o alteración campimétrica) o deterioro neurológico grave y progresivo. Con tratamiento conservador algunos síntomas y signos pueden mejorar a lo largo de la primera semana ▶ MIR 13-14, 98. De hecho, tanto el hipopituitarismo como la diplopía pueden mejorar espontáneamente en semanas o meses, según se va reabsorbiendo la hemorragia (Figura 2.10) ▶ MIR 20-21, 163. Tras el cuadro agudo, suelen persistir déficits de hormonas de la adenohipófisis, por lo que habrá que evaluar los distintos ejes y realizar un tratamiento sustitutivo.

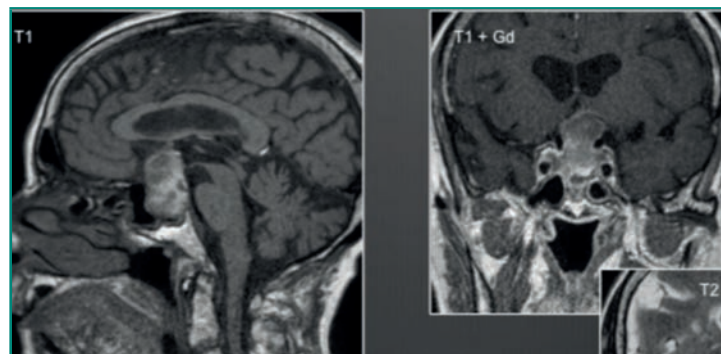


Figura 2.10. Adenoma hipofisario con signos de sangrado.

Craneofaringioma

Se trata de un tumor epitelial derivado de la bolsa de Rathke. Es benigno, pero localmente invasivo. Su localización más habitual es supraselar/paraselar (95%); solo el 5% es intraselar. Puede localizarse desde la nasofaringe al diencéfalo. Constituye el 1-3% de los tumores intracraneales en adultos, y un 5-10% de los tumores cerebrales en niños. Es la neoplasia de la región selar/supraselar más frecuente en niños y tiene mayor incidencia en Japón (Figura 2.11).

Según su histología, los craneofaringiomas se clasifican en **adamantinomatosos** (85%-95%) más frecuente en niños, visualizándose en técnicas de imagen por calcificaciones y **papilar** (15%), más típicos en adultos, visualizándose en técnicas de imagen con gran componente quístico (contiene cristales de colesterol, lípidos y metahemoglobina).

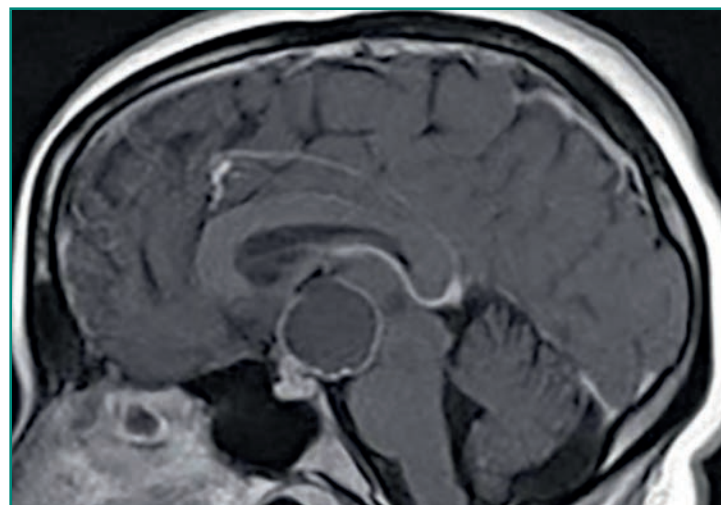


Figura 2.11. Craneofaringioma. Imagen típica de calcificación en paréntesis en la región selar.

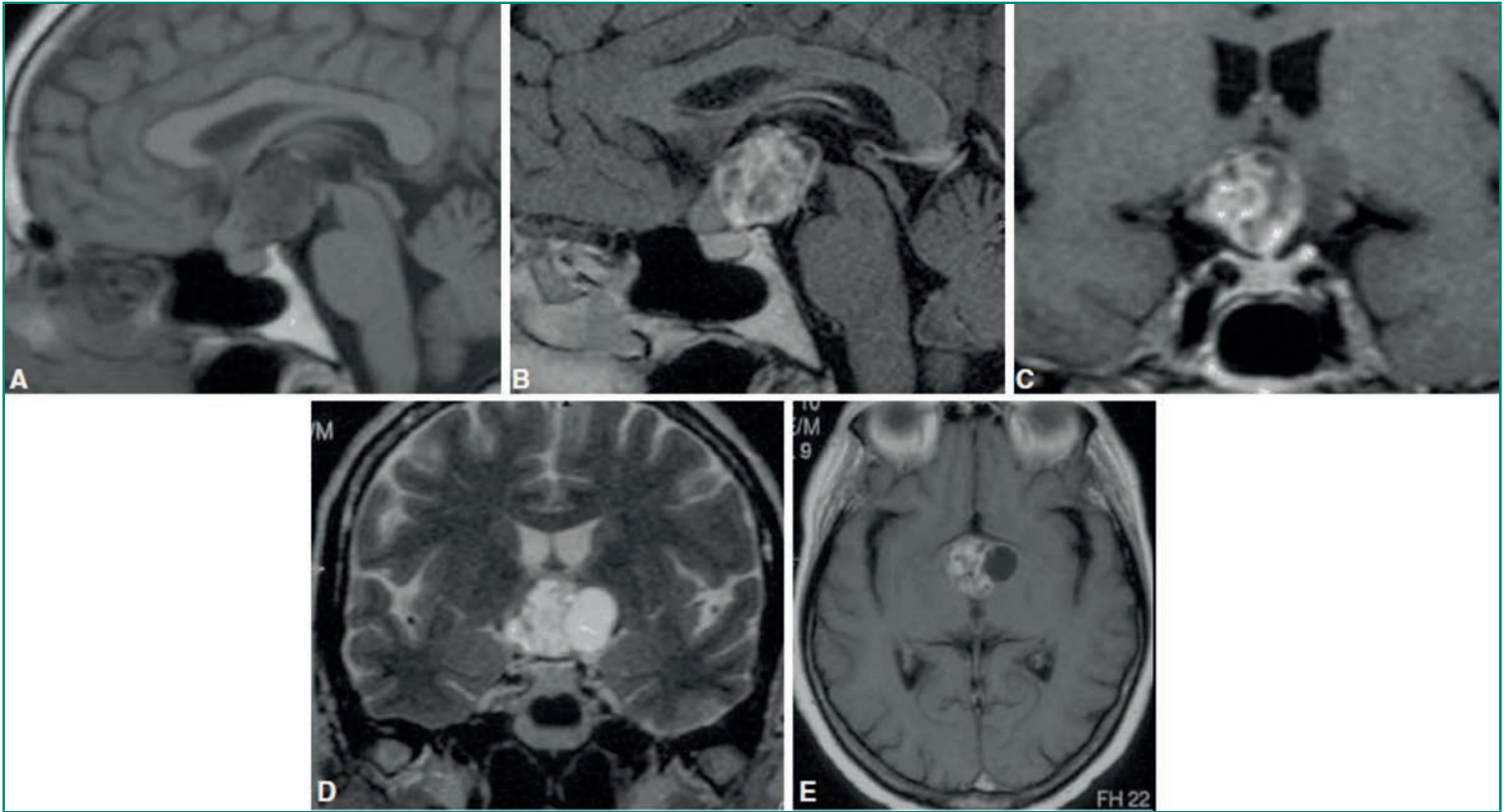
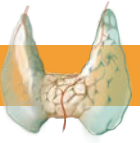


Figura 2.12. Craneofaringioma. RMN. **A.** T1, sin contraste. Sección sagital. Masa de señal heterogénea que crece desde el tallo hipofisario en el suelo del III ventrículo ocupando su mitad anterior. Se observa gran desplazamiento de las vías ópticas. **B.** T1 con contraste. Sección sagital. Se aprecia captación heterogénea de la tumoración. **C.** T1 con contraste. Sección coronal. Masa con señal y captación heterogénea que crece desde el tallo hipofisario ocupando parcialmente el III ventrículo. **D.** T2. Sección coronal. Masa que ocupa el III ventrículo, con áreas de hiperseñal homogénea probablemente quísticas y zonas heterogéneas sólidas. **E.** T1 con contraste. Sección axial. Masa con captación heterogénea y con una zona lateral quística que ocupa parcialmente el III ventrículo.

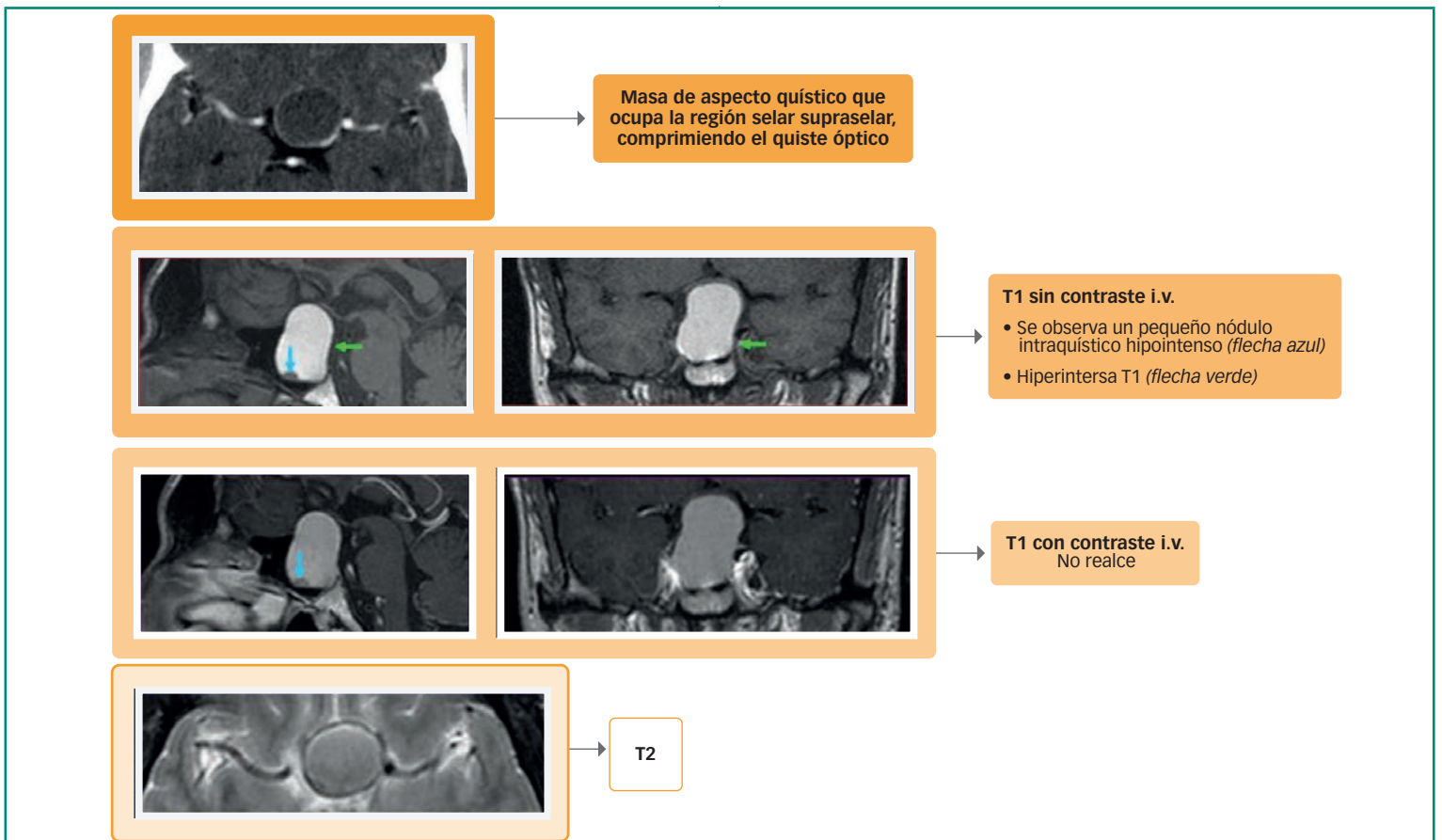


Figura 2.13. Quiste de la bolsa de Rathke.

Respecto a las manifestaciones clínicas, es frecuente el retraso diagnóstico de uno o dos años, por lo que suelen ser tumores de más de 2 cm. Son más frecuentes los síntomas no hormonales derivados de la hipertensión intracraneal y la alteración hipotalámica (cefalea, vómitos, alteraciones visuales, hipotensión ortostática, obesidad, hiperfagia, SAHS) que los hormonales.

La manifestación clínica hormonal más frecuente en niños es el déficit de GH; en adultos, el hipogonadismo (90% de varones afectados tienen disfunción eréctil). También puede coexistir alteración de la neurohipofisis con diabetes insípida.

La apariencia de los craneofaringiomas en la RM varía dependiendo de la proporción de componente sólido y quístico, la mayor o menor cuantía de calcificaciones (Figura 2.12) y la composición de un eventual quiste. La presencia de al menos un quiste se observa en más del 75% de los pacientes con craneofaringioma.

La calcificación tumoral, que puede apreciarse mejor en una TC, es particularmente frecuente. Aparece en cerca del 90% de los niños y en el 40-60% de los adultos.

El tratamiento es la resección quirúrgica. La radioterapia se emplea en restos tumorales o recidivas. Existen otras opciones de tratamiento local prequirúrgico, como quimioterapia intracavitaria con bleomicina o inmunoterapia intracavitaria con IFN alfa. Es difícil conseguir la resección completa. No hay consenso acerca del momento idóneo para administrar radioterapia después de la cirugía. Respecto a las distintas técnicas de radioterapia, la más empleada es la radiocirugía. Consigue el control de la enfermedad en el 90% de los tumores sólidos y en el 60% de los mixtos. Es la más empleada en las recidivas.

■ Quiste de la bolsa de Rathke

Se trata de un tumor benigno derivado de remanentes de la bolsa de Rathke, ubicado en la pars intermedia, que contiene material mucoide. Se originan en el mismo lugar que los craneofaringiomas (Figura 2.13).

La mayoría son asintomáticos. Cuando hay manifestaciones clínicas, las más frecuentes son cefalea, alteraciones visuales y déficits hipofisarios anteriores.

Pueden causar hiperprolactinemia por efecto tallo. La historia natural es variable: más de la mitad permanecen estables en tamaño, una cuarta parte pueden crecer y un 15% disminuyen. Raramente pueden sangrar causando apoplejía hipofisaria. Una rotura del quiste puede causar meningitis aséptica.

La mayoría son hallazgos incidentales en técnicas de imagen. Es una lesión quística de 1-2 cm, simétrica, redonda u ovalada. Se localiza anterior o lateral al tallo hipofisario, nunca posterior. Frecuentemente tiene extensión supraselar. Puede contener calcio, en cuyo caso, hay que hacer un diagnóstico diferencial con craneofaringioma.

El tratamiento es quirúrgico. La cirugía consiste en drenar el quiste y extirpar la cápsula. No hay unanimidad en las indicaciones, siendo las más aceptadas la cefalea refractaria y las alteraciones visuales.

■ Hipofisitis

Es un término genérico que engloba a las entidades que se presentan con inflamación de la hipofisis (Figura 2.14). Hay distintas clasificaciones en función de la localización, la etiología y la anatomía patológica (Tabla 2.17).

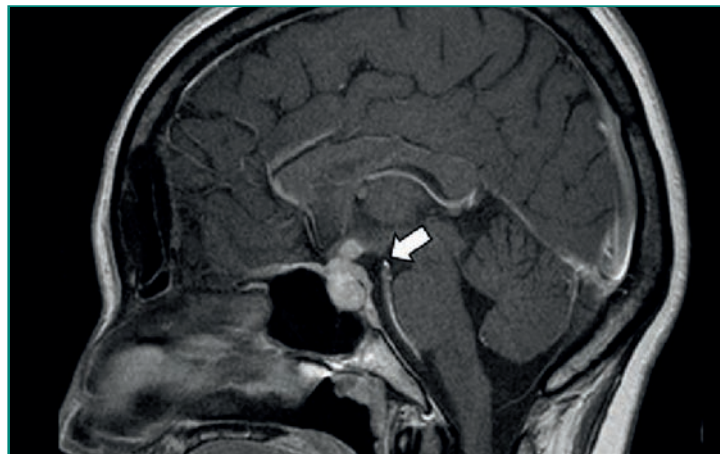


Figura 2.14. Hipofisitis donde es típico el realce triangular (imagen en tienda de campaña). En la infundibuloneurohipofitis se observa un engrosamiento difuso del tallo hipofisario.

SEGÚN LA LOCALIZACIÓN	SEGÚN LA ETIOLOGÍA	SEGÚN LA ANATOMÍA PATOLÓGICA
• Adenohipofisitis (65%): 80-90% en mujeres, mayoría premenopáusicas, de ellas el 50-75% durante el embarazo • Infundiloneurohipofisitis (10%). Más frecuente en hombres. Edad media de presentación: sobre los 40 años. Se asocia a enfermedad por IgG4 • Panhipofisitis (25%). Más frecuente en mujeres. Edad media de 40 años	• Primaria (aislada o asociada a otras enfermedades autoinmunes) • Secundaria a lesiones selares, infecciones, enfermedades sistémicas o fármacos (inmunoterapia con ipilimumab y tremelimumab)	Linfocítica Granulomatosa Xantomatosa Necrosante IgG4 plasmocitaria

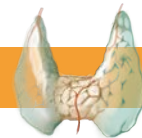
Tabla 2.17. Clasificaciones principales de hipofisitis.

Según la anatomía patológica, la hipofisitis linfocítica es la más frecuente (70%). Su origen es autoinmune y se asocia a otras enfermedades autoinmunes en el 20-50 % de casos.

Es más frecuente en mujeres y guarda relación con el embarazo. La RMN muestra una lesión global y poco homogénea. A nivel histológico se caracteriza por presentar un infiltrado linfoplasmocitario. Es frecuente la presencia de anticuerpos antihipofisarios.

Los síntomas de las hipofisitis derivan del efecto compresivo y los déficits endocrinológicos.

- **Síntomas compresivos:** cefalea (50-70%), alteraciones visuales (40-50%), náuseas y vómitos (25%). La clínica compresiva no está relacionada con el tamaño de la lesión.
- **Disfunción endocrinológica:** déficits hipofisarios en el 66-97%, hiperprolactinemia en el 20-38% por efecto tallo, diabetes insípida en el 14-20%. Es importante recordar que la pérdida de las hormonas hipofisarias es distinta a la que se produce en los adenomas hipofisarios. En las hipofisitis, suele existir inicialmente un déficit de ACTH y TSH, seguido de LH/FSH y PRL. Habitualmente se conserva la secreción de GH.



La primera línea del tratamiento son los corticoides. Se han empleado inmunosupresores con respuesta variable. En casos con mala evolución, puede ser necesaria la cirugía y la radioterapia.

■ Silla turca vacía

Se trata del aumento del tamaño de la silla turca que está total o parcialmente ocupada por líquido cefalorraquídeo debido a la herniación del espacio subaracnoideo (**Figura 2.15**).

Es una descripción radiológica, no una condición clínica. Existe una mayor frecuencia de aparición en el sexo femenino. Se asocia a sobrepeso/obesidad, DM 2, hipertensión arterial, SAHS y fármacos.

Según la etiología se clasifican en:

- **Primaria.** No hay enfermedad de base. Los factores implicados son incompetencia del diafragma selar, aumento de presión del líquido cefalorraquídeo, variaciones del tamaño hipofisario (p. ej., en el embarazo).
- **Secundaria.** Debida a una patología hipofisaria o a su tratamiento (p. ej., panhipopituitarismo congénito, resección de adenoma hipofisario).

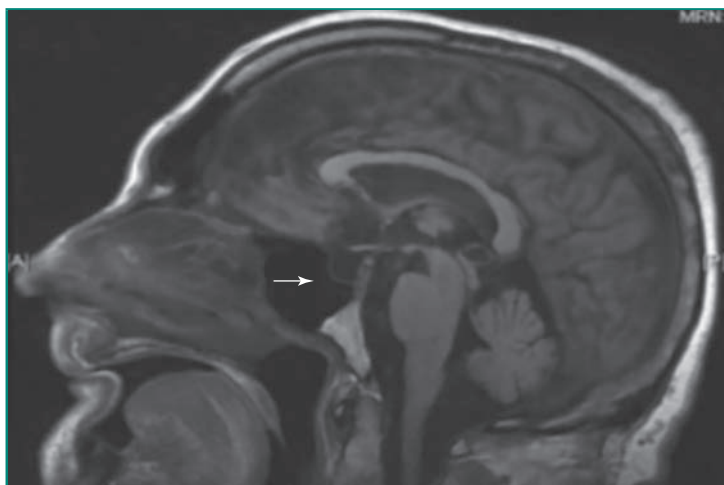


Figura 2.15. Silla turca vacía.

Lo más frecuente es que la silla turca vacía sea asintomática. Cuando hay síntomas, se habla de síndrome de la silla turca vacía. Se asocia a hipertensión intracraneal benigna. Sus síntomas son:

- **Neurológicos:** cefalea 88% (el más frecuente), mareo vértigo, rinorrea de LCR.
- **Alteraciones visuales** (20%): disminución de agudeza visual, visión borrosa, diplopia, neuritis óptica, papiledema.
- **Alteraciones endocrinas** (20%): son muy variables. El déficit hormonal más frecuente es el de GH (65%), pero cursa sin clínica en adultos. La prolactina puede estar disminuida, normal o aumentada (10%).

Respecto al tratamiento, se debe tratar la clínica compresiva y la disfunción hormonal. Se ha de iniciar un tratamiento hormonal sustitutivo en caso de hipofunción. Si hay hipertensión intracraneal, debe tratarse siempre: pérdida de peso, diuréticos osmóticos (acetazolamida), topiramato, corticoides, válvula de derivación, quiasmopexia. Las indicaciones de cirugía son las siguientes: rinorrea de líquido cefalorraquídeo, papiledema, cefalea severa refractaria, alteraciones visuales severas o progresivas con evidencia de aumento de presión del líquido cefalorraquídeo o herniación del quiasma.

2.10. Diabetes insípida

La **diabetes insípida (DI)** se caracteriza por la liberación por el organismo de grandes cantidades de orina (volumen de orina > 50 mL/kg/día) hipotónica (osmolaridad urinaria < 300 mOsm/kg). La presencia de clínica de poliuria hipotónica obliga a descartar, en primer lugar, un exceso de ingesta de líquidos (polidipsia primaria). Una vez descartada la polidipsia primaria, la DI puede estar causada por una falta de liberación de la ADH (DI central) o bien por la ausencia de respuesta del riñón a la ADH (DI nefrogénica).

■ Fisiopatología

Diabetes insípida central o deficiencia de hormona arginina-vasopresina (AVP-D)

La diabetes insípida central puede aparecer a partir de defectos de las neuronas secretoras de ADH o por defectos de los osmorreceptores hipotalámicos.

Diabetes insípida nefrogénica o resistencia a la hormona arginina-vasopresina (AVP-R)

Existe una falta de respuesta a la ADH en el riñón. Esta falta de respuesta puede deberse a alteraciones en el receptor o a nivel del posreceptor de ADH. En otros casos, la orina no puede ser concentrada (aunque la ADH actúe en el receptor) por la presencia de un gradiente osmolar medular renal deficiente o por la alteración del sistema de contracorriente.

■ Etiología

Diabetes insípida central o deficiencia de hormona arginina-vasopresina (AVP-D)

La causa más frecuente de DI central es la idiopática (30% de los casos en adultos y 50% en la infancia) y es muy típico el comienzo brusco (el paciente recuerda el día que se inició la enfermedad).

Otras causas son tumores cerebrales o hipofisarios, enfermedades infiltrativas, cirugía hipotálamo-hipofisaria, traumatismos craneoencefálicos, alteraciones vasculares, encefalopatía hipóxica, infecciones y sustancias como alcohol, clorpromacina y fenitoína. En el síndrome de Wolfram (DIDMOAD) se ha descrito la presencia de DI central, DM, atrofia óptica y sordera neurosensorial.

Diabetes insípida nefrogénica o resistencia a la hormona arginina-vasopresina (AVP-R)

La forma adquirida es mucho más frecuente que la congénita y raramente es grave (se asocia a un síndrome poliúrico moderado). Las causas más frecuentes son hipercalcemia y administración de litio (por reducción de los niveles de acuaporinas) ▶ **MIR 19-20, 104**.

Otras causas serían hipopotasemia y enfermedades tubulointersticiales renales. Los fármacos relacionados con la producción de DI nefrogénica son metoxifluorano, foscarnet, cidofovir, anfotericina B, didanosina, ifosfamida, ofloxacino, orlistat y los antagonistas de los receptores V2 (vaptanes).

■ Manifestaciones clínicas

Los síntomas cardinales de la DI son poliuria persistente y polidipsia. En la DI central idiopática lo más característico es que los síntomas aparezcan de forma brusca. El grado de poliuria, definida como diuresis > 3 L/día en adultos y > 2 L/día en niños, varía en relación con la intensidad de la DI. En las formas parciales, oscila entre 2-6 L/día, mientras que en casos graves se puede llegar hasta los 18 L/día. La orina presenta una densidad baja (< 1.010) y una osmolalidad disminuida (generalmente < 300 mOsm/kg), junto con osmolalidades plasmáticas elevadas (> 290 mOsm/kg), si bien aquellos pacientes con libre acceso al agua e integridad del mecanismo de la sed van a presentar generalmente una osmolalidad plasmática normal. El aumento de la osmolalidad plasmática secundario a la poliuria hipotónica estimula el centro de la sed y los pacientes ingieren grandes cantidades de líquido. La función normal del centro de la sed permite que la polidipsia se ajuste a la poliuria y se evite la deshidratación. Esta puede ocurrir en los casos de falta de acceso al agua (períodos de inconsciencia o edades extremas de la vida).

En la polidipsia primaria, el mecanismo es el contrario. El paciente ingiere grandes cantidades de agua de manera inadecuada para la osmolalidad

plasmática que presenta, lo que aumenta el volumen circulante, disminuye la osmolalidad plasmática e inhibe la liberación de ADH, dando lugar a poliuria hipotónica.

■ Diagnóstico

Se puede seguir el diagnóstico en la **Figura 2.16**.

Tras confirmar la presencia de un volumen urinario aumentado (> 50 mL/kg/día) e hipotónico (osmolaridad urinaria < 300 mOsm/kg) se valorará si el paciente presenta datos de deshidratación (sodio plasmático > 145 mmol/L u osmolaridad plasmática > 295 mOsm/kg).

Si el paciente presenta datos de deshidratación, la posibilidad de una ingesta excesiva de agua (polidipsia primaria) quedaría excluida. Si el paciente no presenta datos de deshidratación, será necesario realizar una prueba de deshidratación o prueba de la sed (test de Miller). En el test de la sed se valora cómo evolucionan la osmolaridad urinaria, el volumen de orina y el peso del paciente cuando se limita la ingesta de líquidos ▶ **MIR 15-16, 109**.

Si el problema del paciente era una ingesta excesiva de agua, el volumen de orina disminuye, la osmolaridad en la orina aumenta y el paciente no pierde peso ante la privación de agua. Si el paciente presenta diabetes insípida, el volumen de orina sigue siendo alto, la osmolaridad de la orina sigue siendo baja y el paciente pierde peso y se deshidrata ante la privación de agua.

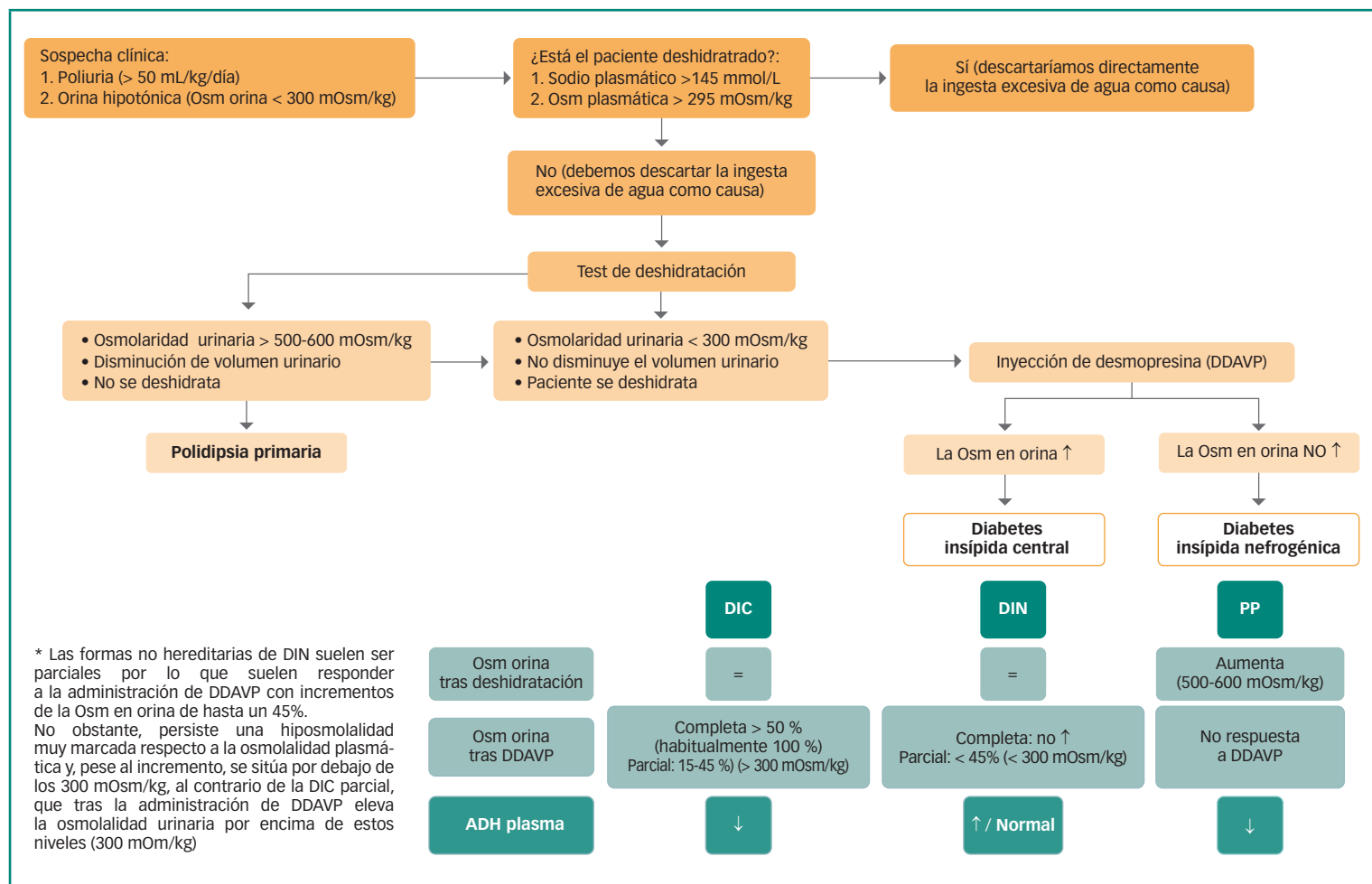
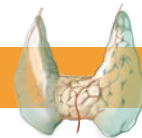


Figura 2.16. Diagnóstico de la diabetes insípida ▶ **MIR 20-21, 160; MIR 17-18, 92; MIR 15-16, 109; MIR 14-15, 91.**



En los pacientes en los que se ha establecido el diagnóstico de diabetes insípida se analizará la respuesta de la osmolaridad urinaria tras administrar DDAVP (análogo de ADH).

Si el paciente presenta DI central, el incremento en la osmolaridad urinaria tras la administración de DDAVP alcanzará los 300 mOsm/kg. Si el paciente presenta DI nefrogénica, la osmolaridad urinaria no aumentará tras administrar DDAVP ($\text{Osm ur} < 300 \text{ mOsm/kg}$).

■ Tratamiento

La DI central se trata mediante la sustitución hormonal. Existen tratamientos alternativos no hormonales que pueden disminuir la diuresis en los casos de DI central parcial.

Pérdida de agua aguda

Los pacientes hipotensos o con sintomatología grave del SNC precisan administración de suero salino fisiológico al 0,9% intravenoso. Si no, utilizar soluciones hipotónicas (hiposalino o SG).

Preparados hormonales

Existen preparados para la administración por vía parenteral, intranasal u oral. Una vez que se ha comenzado el tratamiento antidiurético, se debe tomar precauciones para evitar un consumo excesivo de agua y prevenir la intoxicación hídrica.

- **Desmopresina o DDAVP.** Análogo de ADH con dos aminoácidos modificados con potente efecto antidiurético, pero sin efecto presor, al no presentar afinidad por los receptores V1, en spray, gotas intranasales o por vía oral. La posología se ajusta según los síntomas; raramente se necesitan más de 200 mcg 2-3 veces/día. También existe una preparación para administración subcutánea o intravenosa que se utiliza en el control de los pacientes inconscientes con DI de comienzo brusco por traumatismo u operación neuroquirúrgica.

Preparados no hormonales

Los pacientes con cierta reserva de ADH (DI parcial) pueden responder al tratamiento con carbamazepina. Fármacos antidiuréticos cuyo efecto no está mediado por ADH son tiazidas y AINE (indometacina), que pueden utilizarse como complemento del resto de tratamientos farmacológicos.

Diabetes insípida nefrogénica

El único tratamiento posible para la mayoría de estos pacientes es la restricción de sal-proteínas y la administración de diuréticos que aumenten la natriuresis con un efecto antidiurético secundario:

- **Tiazidas y otros diuréticos: hidroclorotiazida y amilorida.** Cuando las tiazidas (que actúan a nivel distal) se combinan con restricción de sodio se provoca una ligera hipovolemia, que estimula la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y disminuye el transporte de este electrólito (y de agua) a los túbulos colectores y distales, por lo que se provoca disminución en la excreción de agua de forma independiente a que exista o no vasopresina.
- Evitar la ingesta excesiva de líquido, en los pacientes en tratamiento antidiurético, por el peligro de ocasionar una intoxicación acuosa.

- **AINE** como tratamiento coadyuvante (indometacina). Los AINE bloquean la síntesis de prostaglandinas a nivel renal (estas antagonizan el efecto de la vasopresina en condiciones normales). Limitado su uso prolongado por efectos secundarios gastrointestinales.
- En las causas hereditarias se debe intentar el tratamiento con dosis altas de DDAVP (aunque es raro que respondan).

En los pacientes en tratamiento, debe vigilarse la cifra de sodio plasmático, y en aquellos que tiendan a la hiponatremia por ingesta excesiva de agua, debe recomendárseles disminuir la misma.

El objetivo debe ser mantener una ingesta suficiente para evitar la deshidratación, sin que sea excesiva y provoque una hiponatremia dilucional.

Recuerda

- La diabetes insípida se caracteriza por la ausencia de ADH o por un defecto en su acción a nivel renal. Clínicamente cursa con poliuria hipotónica y polidipsia (salvo alteración concomitante del mecanismo de la sed). El primer diagnóstico diferencial debe establecerse con la polidipsia primaria (ingesta excesiva de agua para la osmolalidad plasmática). La causa más frecuente de DI de origen central es la idiopática junto con los tumores hipotálamo-hipofisarios y su tratamiento.
- Las causas más frecuentes de DI nefrogénica en el adulto son las adquiridas (hipercalcemia y litio). Para su diagnóstico se emplea el test de deshidratación (no es necesario si el paciente está deshidratado) y la administración de vasopresina.

2.11. Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina

El **síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)** se caracteriza por la presencia de hiponatremia, secundaria a la retención de agua libre debido a una secreción de ADH inapropiadamente elevada, en relación con la osmolaridad del plasma e independiente, al menos parcialmente, del control osmótico.

El origen de esta ADH puede ser neurohipófisis, tejidos neoplásicos o tejidos inflamatorios.

■ Fisiopatología

La producción excesiva de ADH provoca una reabsorción de agua en el túbulo distal superior a la normal.

Como consecuencia, disminuye la diuresis, aumenta la concentración de sodio urinario ($> 40 \text{ mEq/L}$) con aumento de la osmolalidad urinaria ($> 100 \text{ mOsm/kg}$), y disminuye la osmolaridad plasmática, desarrollándose una hiponatremia dilucional.

Se ha demostrado que la hiponatremia se asocia a un aumento de mortalidad, tanto en pacientes ingresados como ambulantes.

Etiología

Existen múltiples procesos patológicos que pueden producir SIADH por diferentes mecanismos (Tabla 2.18).

SIADH: ETIOLOGÍA

- Neoplasias: microcítico de pulmón, tumores de cabeza y cuello, neoplasias de duodeno y páncreas, neuroblastoma del nervio olfatorio, timoma
- Enfermedades pulmonares no malignas: neumonías, asma, atelectasias, fallo respiratorio agudo, neumotórax, ventilación mecánica
- Alteraciones del SNC: infecciones, ictus, traumatismos, psicosis, cirugía hipofisaria
- Fármacos: carbamazepina y derivados, ciclofosfamida, tricíclicos, IMAO, ISRS, vincristina, vinblastina, oxitocina
- Otros: hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, cirugía mayor torácica y abdominal, VIH, SIADH hereditario (activación constitutiva del receptor V2 y mutaciones de osmorreceptores hipotalámicos), arteritis de la temporal

Tabla 2.18. Causas de secreción inadecuada de AVP (SIADH).

Manifestaciones clínicas

La clínica asociada a la hiponatremia dependerá de la existencia de una osmolaridad plasmática baja que pueda dar lugar a edema cerebral. Esta clínica no aparecerá, por tanto, si la hiponatremia cursa con una osmolaridad plasmática normal o alta.

La clínica depende, en general, de la rapidez con la que descienden los niveles de sodio plasmático. Si la hiponatremia es grave (< 120 mEq/L) o de comienzo agudo, predominan los síntomas de edema cerebral como agitación, irritabilidad, confusión, coma y convulsiones, junto con cambios inespecíficos del EEG. Si la hiponatremia es leve (120-135 mEq/L) o de instauración progresiva, los síntomas son más inespecíficos, como anorexia, náuseas y vómitos, cefalea, sensación de inestabilidad.

Diagnóstico

El SIADH debe sospecharse en todo paciente que presente hiponatremia (< 135 mmol/L), hiposmolalidad plasmática (< 275 mOsm/kg), volumen extracelular normal (sin edemas, ni datos de deshidratación) y orina sin máxima dilución (> 100 mOsm/kg).

La excreción urinaria de sodio suele hallarse por encima de 40 mmol/L con un aporte normal de sodio. El diagnóstico de SIADH se establece tras la exclusión de otras causas de hiponatremia con volumen extracelular normal (hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal). Estos cuadros de hiponatremia eurolémica hay que diferenciarlos de los de hiponatremia hipervolémica en situaciones de edema (insuficiencia cardíaca) e hiponatremia hipovolémica en estados de depleción de sodio por pérdidas (gastroenteritis, diarreas, abuso de diuréticos).

La prueba de supresión en el SIADH es la sobrecarga hídrica, en la que se administra 1,5 L de agua en 15-20 minutos, aunque prácticamente nunca es necesario realizarla, ya que puede establecerse el diagnóstico en función de la historia clínica, hallazgos exploratorios y analíticos (Figura 2.17).

Los criterios diagnósticos del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética son los siguientes:

- **Fundamentales:**
 - Disminución de la osmolaridad plasmática efectiva (< 275 mOsm/kg).
 - Osmolaridad urinaria > 100 mOsm/kg, coincidiendo con la hipotonicidad plasmática.
 - Euvolemia clínica: ausencia de signos de expansión de volumen extracelular (edema/ascitis) y de depleción de volumen extracelular.
 - Excreción urinaria de sodio > 40 mmol/L, con dieta normosódica.
 - Función tiroidea y suprarrenal normales.
 - No hay tratamiento reciente con diuréticos.

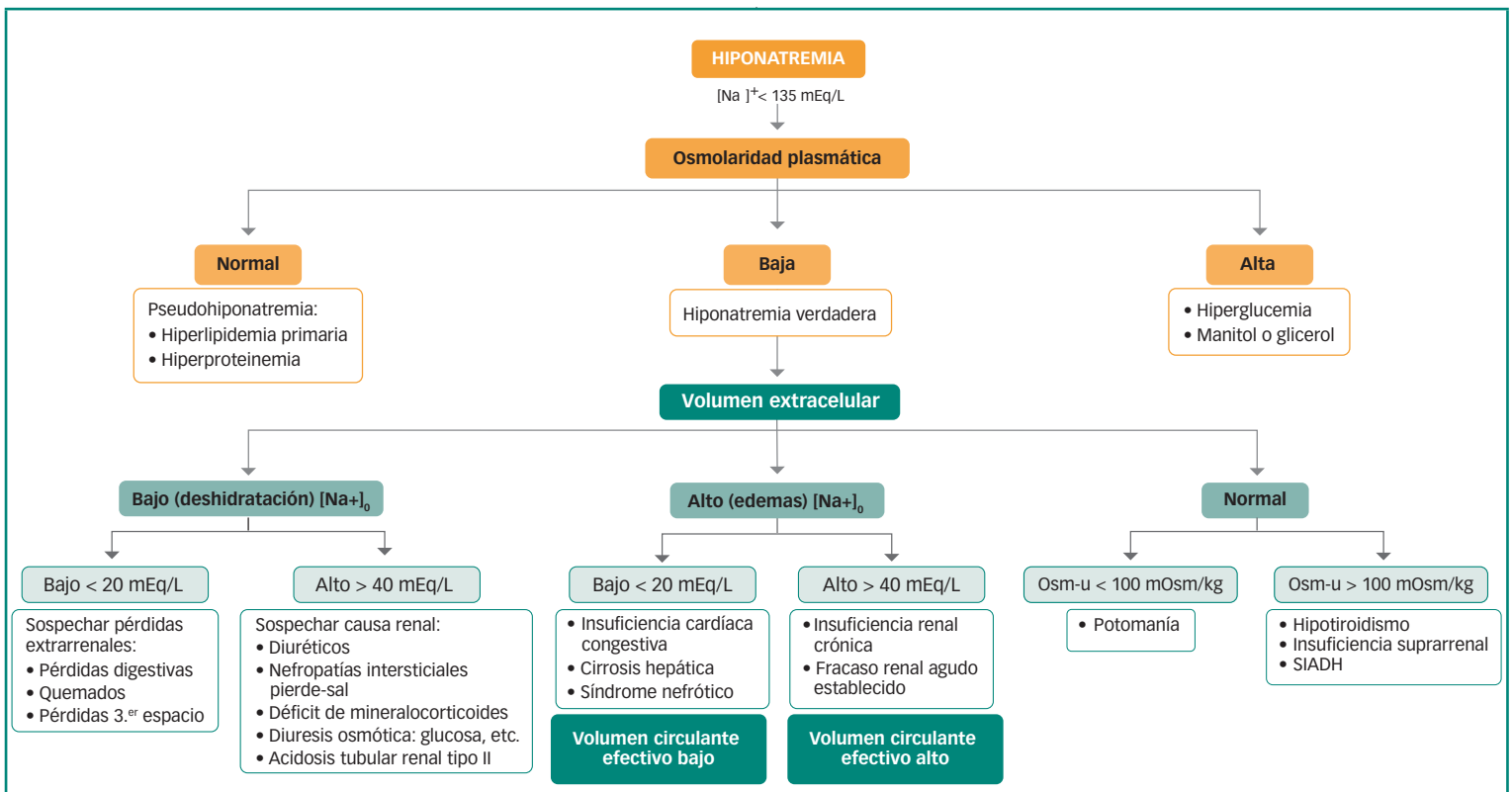
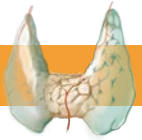


Figura 2.17. Algoritmo del diagnóstico diferencial de la hiponatremia.



• Complementarios:

- Uricemia < 4 mg/dL.
- BUN (nitrógeno ureico sanguíneo) < 10 mg/dL.
- Fracción de excreción de Na > 1%; fracción de excreción de urea > 55%.
- Prueba de sobrecarga oral de agua alterada: excreción < 80% después de aporte de 20 mL/kg en 4 h.
- Concentraciones plasmáticas de AVP (arginina vasopresina) elevadas a pesar de hipotonicidad plasmática y euvolemia clínica.
- Fracaso de la corrección de la hiponatremia con suero salino isotónico (0,9%).
- Corrección de la hiponatremia con restricción de líquidos.

■ Tratamiento

Identificar y tratar correctamente la causa desencadenante de base es primordial, siempre que sea posible. Además, los objetivos del tratamiento son:

- Corrección de la hiponatremia.
- Evitar la encefalopatía hiponatrémica.
- Evitar el síndrome de desmielinización osmótica (SDO) por corrección excesivamente rápida de la hiponatremia.

El tratamiento sintomático suele ser necesario y depende de los factores que se indican en la **Figura 2.18**.

- **Hiponatremia aguda con alteración del SNC** o crisis comicial o hemorragia subaracnoidea o hiponatremia grave (< 120 mEq/L):
 - Salino hipertónico en bomba de perfusión: La perfusión suele administrarse a 0,5-2 ml/kg/hora y mantenerse hasta lograr el objetivo de

natremia. El objetivo es corregir el Na⁺ 1-2 mEq/L/h en sintomáticos y 0,3 mmol/L/h en asintomáticos. No más rápido para evitar mielinólisis central pontina (*locked-in syndrome*).

- Añadir furosemida. Es eficaz si la osmolaridad urinaria es mayor de 350 mOsm/L.
- Calcular el Na total a corregir = (Na⁺ final – Na⁺ real) x 0,6 x peso.

- **Hiponatremia crónica** cuando el paciente está asintomático y los niveles de sodio son superiores a 120 mEq/L:

- Restricción hídrica 500-800 mL/día. Aumenta la natremia entre 1 y 2 MEq diarios, pero tiene una latencia de 2 a 3 días. La ingesta hídrica debe ser 500 mL menor que la diuresis para que la restricción hídrica sea eficaz.
- Aportes de sal y dosis bajas de furosemida.
- Urea: es un diurético osmótico. Ello se debe a que la urea se excreta en la orina, por lo que en casos de función renal normal, la urea ingerida se eliminará en aproximadamente 12 horas.

La administración de elevadas dosis de urea, origina un aumento en la osmolaridad de la orina, por lo que promueve la excreción de agua.

- El aumento de la excreción de agua irá acompañado con un incremento en la concentración de sodio plasmático **MIR 19-20, 103-NF**.
- Antagonistas del receptor de vasopresina (vaptanes). Existen preparados orales (tolvaptán) que actúan selectivamente sobre los receptores V2. Su indicación actual es el tratamiento del SIADH de cualquier etiología refractario a otras terapias, requiriendo ingreso hospitalario al inicio del tratamiento (primeras 24 horas) para evitar una corrección excesiva de la natremia. No se debe administrar con suero hipertónico concomitante ni restricción hídrica (el paciente debe tener acceso al agua) ni furosemida el primer día.

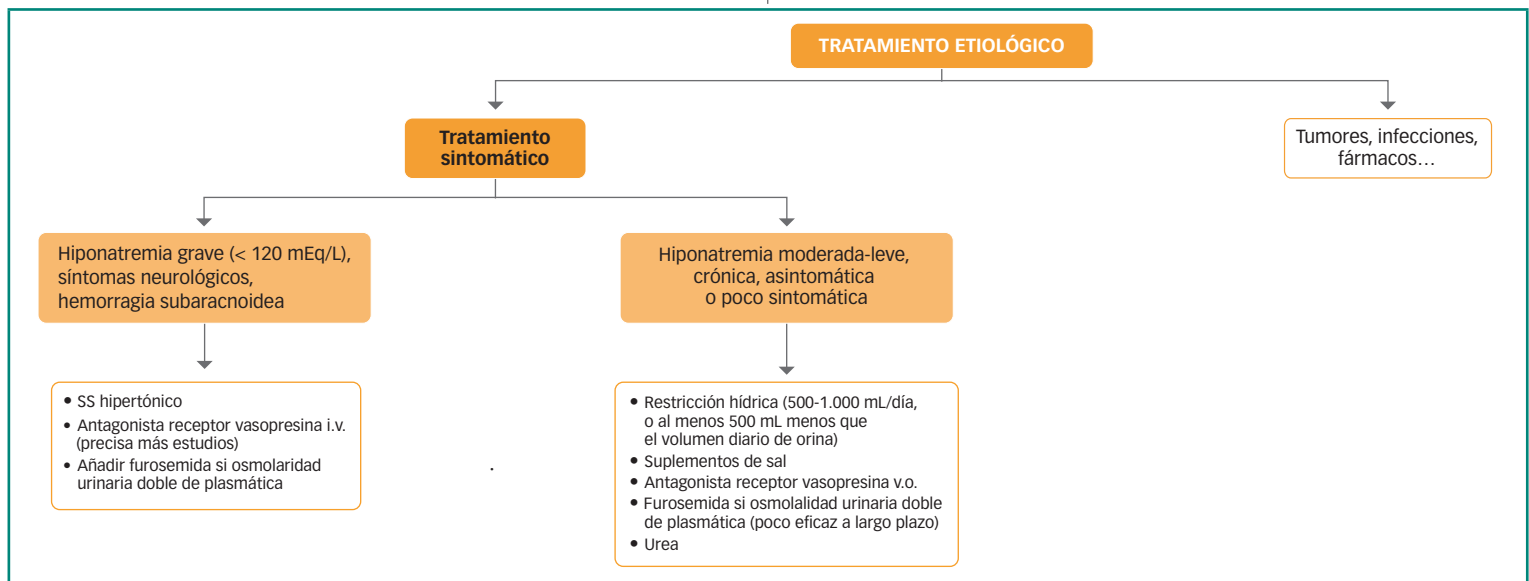


Figura 2.18. Tratamiento del SIADH.

Casos clínicos

Mujer de 36 años que consulta por cefalea, amenorrea, somnolencia diurna y dolores articulares en miembros inferiores. Como otros datos de interés presenta hipertensión arterial de 10 años de evolución e intolerancia a los hidratos de carbono. Es derivada al servicio de Endocrinología por su médico de Atención Primaria con sospecha de exceso de secreción de hormona de crecimiento ante la presencia de facies característica. Su endocrinólogo le solicita fotografías previas para estimar el inicio de la enfermedad (imágenes vinculadas). ¿Cuál sería el diagnóstico de presunción y las pruebas hormonales indicadas para confirmar el mismo?



- 1) Síndrome de Cushing. Determinación de cortisol libre urinario.
- 2) Adenoma secretor de TSH. Perfil tiroideo y determinación de subunidad alfa.
- 3) Acromegalia. Determinación de IGF-I basal y supresión de GH tras sobrecarga oral de glucosa.
- 4) Acromegalia. Determinación de GHRH.

RC: 3

Tras la confirmación bioquímica del diagnóstico, se solicita una RM hipofisaria, objetivándose la presencia de un macroadenoma hipofisario de 11 mm sin extensión supraselar ni afectación de senos cavernosos. ¿Cuál sería el proceder terapéutico inicial?

- 1) Radioterapia estereotáxica seguida de resección quirúrgica.
- 2) Tratamiento farmacológico con agonistas dopaminérgicos.
- 3) Tratamiento farmacológico con antagonista del receptor de GH.
- 4) Cirugía transesfenoidal con intención curativa.

RC: 4

Varón de 60 años que consulta por clínica de 6 meses de evolución consistente en cefalea frontal de carácter opresivo. En la anamnesis dirigida refiere disminución de la libido e impotencia de 1 año de evolución. Dentro del estudio de su cuadro clínico se realiza RM cerebral en la que se objetiva macroadenoma hipofisario de 21 mm que contacta con el quiasma óptico. Se realiza estudio hipofisario basal en el que se objetiva niveles de prolactina de 2.330 ng/mL con gonadotrofinas normales, concentración de testosterona total en el límite inferior de la normalidad, IGF-1 por debajo del límite inferior de acuerdo a su edad y sexo, cortisol plasmático basal de 23 µg/dL, TSH y T4 libre dentro del rango de la normalidad. Con estos datos, ¿cuál sería el tratamiento indicado en este momento?

- 1) Cirugía transesfenoidal.
- 2) Tratamiento con agonistas dopaminérgicos.
- 3) Radioterapia hipofisaria seguida de cirugía transesfenoidal.
- 4) Cirugía transcraneal.

RC: 2

Tras iniciar tratamiento con bromocriptina y ajustar la dosis, se repite campimetría que muestra normalización del campo visual, RM a los 6 meses que muestra una reducción del adenoma hipofisario a 12 mm con unos niveles de prolactina de 800 µg/L. Ante la nueva situación, ¿cuál sería el proceder terapéutico apropiado?

- 1) Cirugía transesfenoidal.
- 2) Radioterapia hipofisaria.
- 3) Mantener tratamiento con bromocriptina.
- 4) Sustituir bromocriptina por cabergolina.

RC: 4



Enfermedades de la glándula tiroides

Orientación MIR

Tema amplio en el que destacan, por su gran importancia, el manejo del nódulo tiroideo y las características, tratamiento y seguimiento de los tumores malignos del tiroides; el manejo del hipertiroidismo y las características de la enfermedad de Graves, y el hipotiroidismo. La tiroiditis tiene una importancia media, siendo sus preguntas fácilmente resueltas a partir del cuadro resumen del texto.

Preguntas MIR

- MIR 23-24, 1; MIR 23-24, 163; MIR 23-24, 164; MIR 23-24, 165; MIR 23-24, 178

■ MIR 22-23, 160; MIR 22-23, 162

■ MIR 21-22, 173

■ MIR 20-21, 12; MIR 20-21, 179

■ MIR 19-20, 78; MIR 19-20, 79

■ MIR 18-19, 17

■ MIR 17-18, 8

■ MIR 16-17, 15; MIR 16-17, 86

■ MIR 15-16, 3; MIR 15-16, 81; MIR 15-16, 90

■ MIR 14-15, 96; MIR 14-15, 97; MIR 14-15, 204; MIR 14-15, 231

■ MIR 13-14; 17; MIR 13-14, 18

■ MIR 12-13, 68

Conceptos clave

- La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo tiroideo es la prueba más útil para descartar su malignidad en el estudio diagnóstico. La presencia de proliferación folicular en la PAAF obliga a realizar hemitiroidectomía para determinar si existe malignidad (infiltración vascular o capsular en el tejido).
- El carcinoma papilar es más frecuente y de mejor pronóstico. Suele ser multifocal y con afectación linfática regional (no hematogena). El carcinoma folicular es más agresivo, aumenta su frecuencia en zonas con déficit de yodo y presenta diseminación hematogena (no linfática). El tratamiento clásico del carcinoma diferenciado de tiroides se basa en la tiroidectomía total, seguida de tratamiento ablativo con I-131 y tratamiento con levotiroxina en dosis supresoras (conseguir TSH suprimida con T4 normal).
- La tiroglobulina es el mejor marcador de seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides y su positividad obliga a exploraciones complementarias para localizar enfermedad residual.
- El carcinoma medular de tiroides deriva de las células C o parafoliculares. Su tratamiento es quirúrgico (mala respuesta a quimioterapia y radioterapia, y ausencia de respuesta al I-131, al no derivar del epitelio folicular). Antes de la intervención de un carcinoma medular de tiroides debe descartarse la presencia de un feocromocitoma asociado. El seguimiento se realiza mediante la determinación de calcitonina y todos los pacientes tienen indicación de estudio del gen RET.
- La determinación de TSH es el mejor método de cribado del hipertiroidismo primario. La enfermedad de Graves-Basedow es la causa más frecuente de hipertiroidismo en edades tempranas-medias de la vida, es más frecuente en mujeres, presenta predisposición genética y es característica la presencia de anticuerpos estimuladores del receptor de TSH (TSI), presentando una gammagrafía hipercaptante de forma difusa. El tratamiento de primera elección son los antitiroideos.
- El I-131 está contraindicado como tratamiento del hipertiroidismo en gestantes y durante la lactancia, o ante sospecha de malignidad. No se recomienda su administración en niños y adolescentes. Debe administrarse con mucha precaución y con cobertura de corticoides en pacientes con oftalmopatía de Graves grave (se prefiere la cirugía en estos casos).
- La presencia de características clínicas de hipertiroidismo en un paciente con TSH suprimida y T4L elevada, gammagrafía hipocaptante y tiroglobulina baja debe orientar hacia un hipertiroidismo facticio (ingesta subrepticia de tiroxina).
- La tiroiditis subaguda se caracteriza por dolor, aumento de la sensibilidad local, febrícula y malestar. Presenta gammagrafía tiroidea hipocaptante con VSG aumentada, y el tratamiento son los AINE y, si no cede la sintomatología local, corticoides junto con β -bloqueantes para el control sintomático del hipertiroidismo.
- La TSH constituye el mejor marcador analítico en caso de sospecha de hipotiroidismo primario, que será también el marcador de seguimiento y el objetivo del tratamiento es normalizar sus valores.

3.1. Síndrome del eutiroido enfermo o de enfermedad sistémica no tiroidea

Definición y etiología

El **síndrome del eutiroido enfermo** o de **enfermedad sistémica no tiroidea** se caracteriza por la presencia de alteraciones en las concentraciones de las hormonas tiroideas circulantes en el contexto de enfermedades graves, traumatismos y/o estrés fisiológico sin que exista una enfermedad real a nivel del tiroides.

Las anomalías detectadas consisten en alteraciones transitorias del transporte y metabolismo periférico de las hormonas tiroideas e incluso de su regulación por la TRH a nivel hipotalámico.

Hallazgos de laboratorio

La disminución de la producción de T3 por inhibición de la 5'-monodesyodación de T4 es un hallazgo constante, lo que condiciona una disminución de la concentración de T3 libre (**Figura 3.1**).

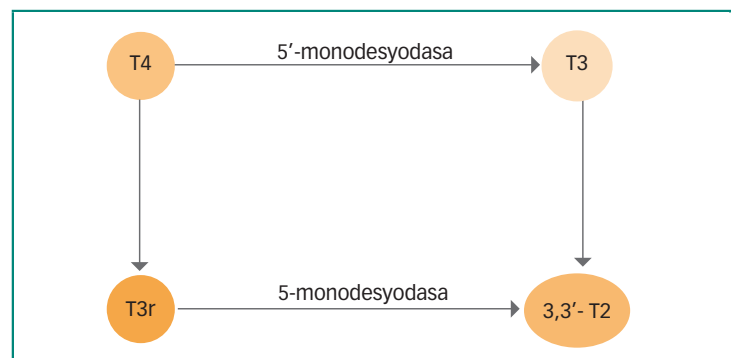


Figura 3.1. Monodesyodación de la tiroxina.

La T3 reversa (rT3) está aumentada siempre, ya que la vía metabólica de 5-monodesyodasa no está inhibida. La concentración de T4 total está dentro de los límites normales en los sujetos moderadamente enfermos, disminuyendo a niveles bajos en los pacientes más graves. La TSH puede ser normal o baja, según la gravedad del proceso.

Recordar

- El patrón hormonal de T3 baja con T4 y TSH normales o bajas es compatible con el síndrome de enfermedad sistémica no tiroidea y con el hipotiroidismo central.
- El contexto clínico permite favorecer un diagnóstico sobre otro (p. ej., paciente con sepsis o politraumatizado grave orienta hacia síndrome de enfermedad sistémica no tiroidea). Además, es característico del síndrome del eutiroido enfermo encontrar unos niveles de T3r elevados.

Diagnóstico diferencial y tratamiento

Las variaciones de la concentración de T4 y T3 no deben confundirse con las originadas por patología primaria tiroidea o hipofisaria.

En la actualidad, no existe indicación de tratamiento en este síndrome.

3.2. Bocio simple

Definición y etiología

El **bocio** se define por el incremento de volumen de la glándula tiroidea de cualquier etiología (**Tabla 3.1**).

- Déficit de yodo (causa más frecuente)
- Bociógenos: mandioca, col, repollo, fármacos antitiroideos, amiodarona, litio, compuestos yodados (contrastes yodados)
- Enfermedades inflamatorias:
 - Autoinmunitarias (tiroiditis autoinmunitarias)
 - Infecciosas (tiroiditis bacteriana y vírica)
 - Tiroiditis posterior al uso de radioyodo
- Enfermedades infiltrativas: tiroiditis de Riedel, amiloidosis, hemocromatosis, histiocitosis, cistinosis
- Alteraciones congénitas:
 - Hemiagenesia tiroidea
 - Quiste tirogloso
 - Mutaciones del gen NIS, peroxidasa tiroidea, oxidasas tiroideas (THOX), pendrina, receptor de TSH, tiroglobulina, proteína de membrana Gs, etc.
- Neoplasias benignas y malignas
- Otras: acromegalia, adenoma hipofisario productor de TSH, mola hidatiforme y coriocarcinoma

Tabla 3.1. Causas de bocio.

El **bocio simple** es un bocio difuso con función tiroidea normal, sin nódulos y cuya etiología no sea inflamatoria ni tumoral. Hay que diferenciar el bocio simple esporádico del endémico (que se da en más del 5% de una población); lo más frecuente en este último es que sea por déficit de yodo. Según la OMS, se clasifica en (**Tabla 3.2**):

- 0a: Tiroides no palpable, no visible
- 0b: Tiroides se palpa con facilidad, pero no se ve al hiperextender el cuello
- 1: Tiroides fácilmente palpable y visible con el cuello en hiperextensión
- 2: Tiroides palpable y visible con el cuello en posición normal
- 3: Tiroides visible a distancia
- 4: Bocio gigante

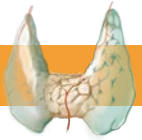
Tabla 3.2. Clasificación semiológica del bocio (OMS).

El bocio simple se produce cuando uno o más factores alteran la normal producción de hormonas tiroideas, lo que hace al tiroides más sensible al efecto estimulador de la TSH. Cuando la alteración es mayor o progresa, el paciente puede entrar en hipotiroidismo subclínico (T4 normal con TSH elevada) o incluso llegar a desarrollar hipotiroidismo primario.

El **síndrome de Pendred** se produce por un defecto en la organificación del yodo por déficit de la enzima pendrina y se hereda de forma autosómica recesiva. Clínicamente se caracteriza por bocio, sordera neurosensorial y eutiroidismo o hipotiroidismo leve.

Recordar

- El bocio simple exige la presencia de patrón hormonal tiroideo normal.



■ Clínica

La clínica resulta de los **síntomas compresivos** producidos a nivel local por el aumento de tamaño de la glándula tiroides (**Figura 3.2 y 3.3**): **disfagia, disnea, molestias locales**.

Por afectación de las estructuras vasculares cervicales se puede producir lo que se conoce como **signo de Pemberton** (aparición de congestión facial al mantener los brazos levantados, pudiendo llegar incluso a producirse un síncope).

No existe clínica de hipofunción o hiperfunción tiroidea. La afectación de los nervios laríngeos recurrentes (disfonía) es excepcional y su presencia debe hacer pensar en la posibilidad de un cáncer de tiroides.

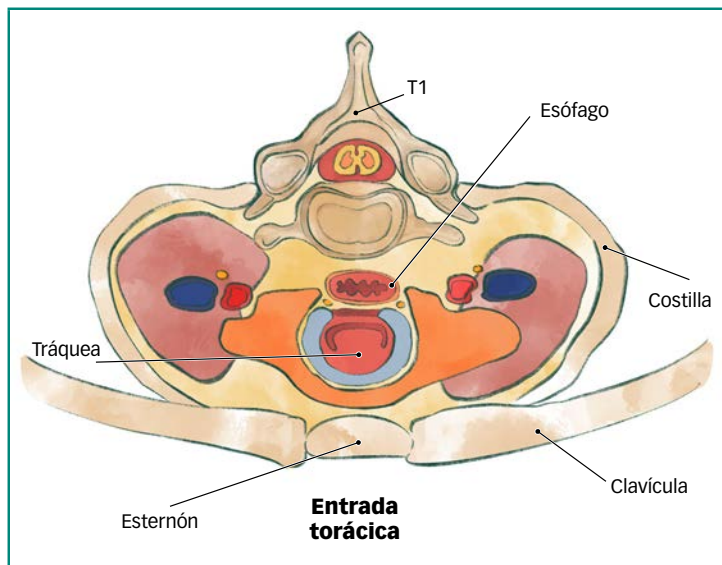


Figura 3.2. Relaciones del tiroides.



Figura 3.3. Bocio simple de gran tamaño con clínica compresiva.

■ Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se realiza al demostrarse bocio difuso en la **exploración y técnicas de imagen** como **ecografía tiroidea**. Se debe determinar la presencia de autoanticuerpos antitiroideos para descartar procesos autoinmunitarios en fase de eutiroidismo.

La realización de una **radiografía de tórax** (**Figura 3.4**) o una **TC** es útil para valorar si existe desplazamiento traqueal o compresión de la vía aérea.

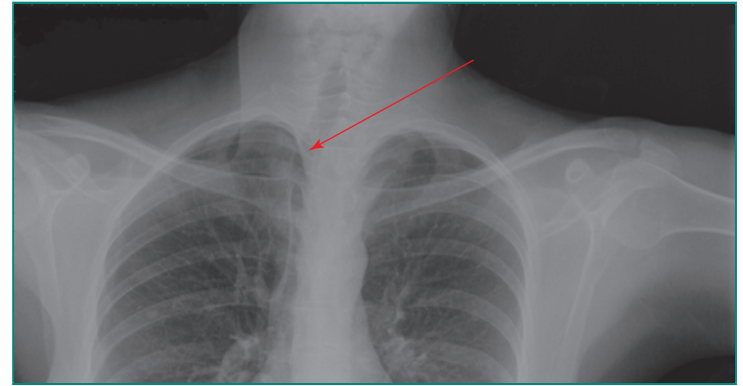


Figura 3.4. Desplazamiento traqueal por bocio endotorácico.

El **tratamiento es quirúrgico** si existen síntomas compresivos, realizándose habitualmente una tiroidectomía.

Si no existe clínica compresiva, se pueden valorar distintas opciones terapéuticas, aunque lo más habitual es optar por la **observación clínica** (**Figura 3.5**).

La administración de dosis altas de yodo a estos pacientes puede desencadenar una **tirotoxicosis (efecto Jod-Basedow)**.

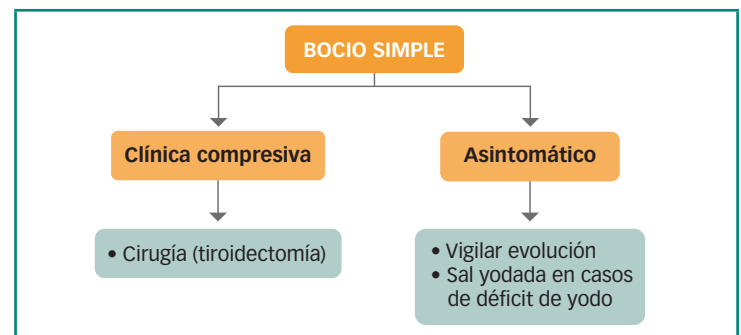


Figura 3.5. Tratamiento del bocio simple.

■ Bocio multinodular

La presencia de nódulos tiroideos múltiples es muy frecuente, encontrándose en más del 50% en series de autopsias y ecografías de cuello en personas de más de 55 años, sobre todo mujeres. Dentro de las causas de bocio multinodular, lo más habitual es la evolución desde un bocio simple (más frecuentemente por déficit de yodo) sobre el que aparecen múltiples nódulos.

En ocasiones, estos nódulos pueden desarrollar autonomía funcional (funcionamiento independiente de la TSH) y dar lugar a un hipertiroidismo (véase el subapartado Bocio multinodular tóxico).

En el diagnóstico se debe solicitar un perfil tiroideo y autoanticuerpos anti-tiroideos al igual que en el bocio simple. La realización de una ecografía cervical y una radiografía de tórax/TC (para descartar bocio intratorácico y compresión traqueal) forman parte del estudio de imagen (**Figura 3.6**).

El riesgo de cáncer de tiroides de los distintos nódulos es igual que el de un nódulo tiroideo único, por lo que la valoración de realizar un estudio citológico mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) se realizará para cada nódulo de manera individual.

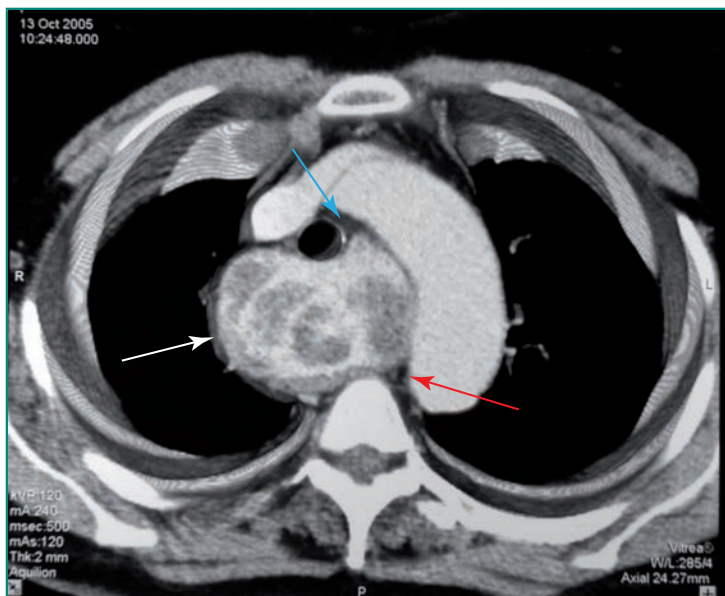


Figura 3.6. Bocio endotorácico (flecha blanca) con compresión de la vía digestiva (flecha roja). Desplazamiento de la tráquea respecto a la línea media (flecha azul).

El tratamiento es similar al del bocio simple, aunque el yodo radiactivo ($I-131$) ha demostrado una eficacia clara en estudios amplios, tanto en el bocio multinodular eutiroides como en el pretóxico (hipertiroidismo subclínico con TSH suprimida y T4L y T3L normales). El tratamiento supresor con levotiroxina está en desuso ▶ MIR 16-17, 86.

En los últimos años se han desarrollado procedimientos mínimamente invasivos, guiados por ecografía, como alternativa a la cirugía del bocio multinodular. Entre ellos se incluyen la inyección percutánea de etanol (produce necrosis coagulativa), la ablación por láser y la ablación térmica por radiofrecuencia. Aunque aún no se emplean de manera sistemática, es importante su conocimiento por su implantación progresiva en los diferentes hospitales.

Recuerda

- El tratamiento de elección de cualquier patología tiroidea compresiva es la cirugía.

3.3. Hipotiroidismo

El **hipotiroidismo** es la situación que resulta de la falta de efecto de la hormona tiroidea sobre los tejidos del organismo. Cuando el hipotiroidismo se manifiesta a partir del nacimiento y causa anomalía del desarrollo, se denomina **cretinismo**. El término **mixedema** se refiere a un hipotiroidismo grave con acumulación de mucopolisacáridos hidrófilos en la dermis, ocasionando un engrosamiento de los rasgos faciales y una induración pastosa de la piel ▶ MIR 13-14, 17; MIR 13-14, 18.

■ Etiología

Las causas tiroideas (hipotiroidismo primario) representan más del 95% de los casos, y menos del 5% son de origen hipofisario o hipotalámico

(Tabla 3.3). La causa más frecuente de hipotiroidismo a nivel mundial es el déficit de yodo.

Datos de la OMS consideran España como un área con una adecuada ingesta de yodo, si bien no descarta que existan zonas con una deficiencia leve. En los países desarrollados, la causa más frecuente de hipotiroidismo es la **etiología autoinmunitaria**. También es una causa importante el hipotiroidismo tras una cirugía tiroidea o tras la administración de $I-131$.

PRIMARIO (> 95%)	• Déficit de yodo (causa más frecuente a nivel mundial) • Tiroiditis de Hashimoto (causa más frecuente en países desarrollados) • Posquirúrgico, tras radioyodo o radioterapia cervical • Tiroiditis: subaguda o silente (generalmente transitorio) • Fármacos: litio, antitiroideos, amiodarona, inhibidores de las tirosina-kinasas • Ingesta excesiva de yodo (efecto Wolff-Chaikoff): transitorio en tiroides sanos, más prolongado en tiroides con afectación autoinmunitaria de base • Disgenesias tiroideas: agenesias, hipoplasia o tiroides ectópico • Déficit congénito de biosíntesis de hormonas tiroideas • Paso transplacentario de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (transitorio)
HIPOFISARIO E HIPOTALÁMICO (< 5%)	Hipopituitarismo (congénito, adenoma hipofisario, cirugía o radioterapia hipofisaria, enfermedades infiltrativas...)

Tabla 3.3. Causas de hipotiroidismo ▶ MIR 19-20, 78.

Tiroiditis linfocitaria crónica (tiroiditis de Hashimoto)

La **tiroiditis de Hashimoto** (Figura 3.7) es responsable de más del 90% del hipotiroidismo no iatrogénico en países con yodo suficientes. Es más común en mujeres que en hombres. Se caracteriza por el daño inflamatorio crónico de la glándula tiroides mediado por la presencia de anticuerpos contra la peroxidasa (anti-TPO) y/o tiroglobulina (anti-Tg) junto con infiltración linfocítica, pudiendo aparecer células oxifílicas (células de Hürthle o Askanazy).

Al comienzo de la enfermedad, la reserva tiroidea suele estar intacta o mostrar un hipotiroidismo subclínico. Conduce paulatinamente hacia un hipotiroidismo por fallo glandular, aunque ocasionalmente puede presentar tirotoxicosis por rotura de folículos en las fases iniciales (**Hashitoxicosis**).

A la exploración física suele presentar bocio, aunque en fases tardías el tiroides suele estar atrófico. Es más frecuente en presencia de familiares de primer grado afectados, HLA-DR3 y DR5, síndrome de Down, síndrome de Turner y síndrome de Klinefelter ▶ MIR 19-20, 79. Aunque es raro en términos absolutos, existe un aumento de incidencia del linfoma tiroideo.

La tiroiditis linfocitaria crónica puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes.

En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal concomitante (primaria en contexto de un síndrome poliglandular autoinmunitario o central en contexto de un panhipopituitarismo) no se debe iniciar el tratamiento con levotiroxina sin haber descartado esta previamente.

Si la sospecha clínica es alta, se iniciará primero el tratamiento con corticoides y luego con levotiroxina, para evitar desencadenar una crisis suprarrenal.

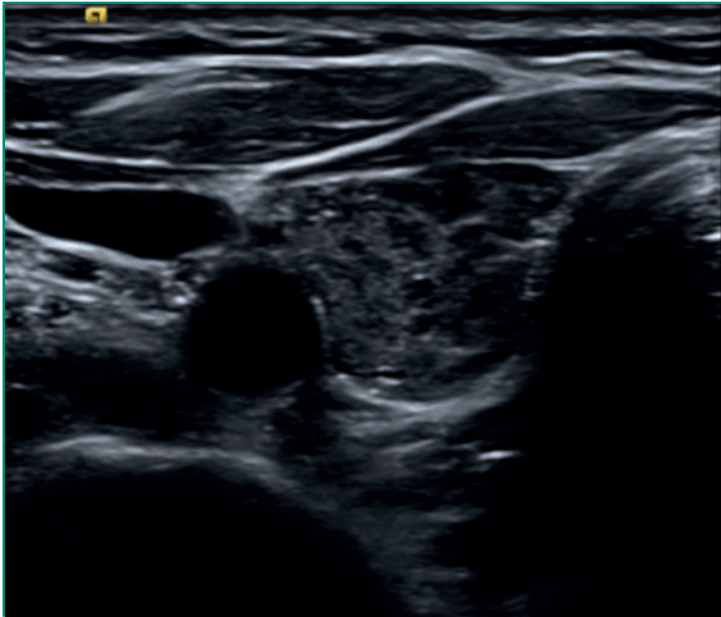
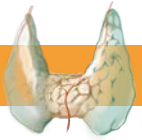


Figura 3.7. Ecografía de tiroiditis de Hashimoto (lóbulo tiroideo derecho con ecogenicidad heterogénea, globalmente hipoeoico).

Recordar

- En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal concomitante (síndrome poliglandular autoinmunitario, panhipopituitarismo o coma mixedematoso), y hasta descartar su presencia, se debe iniciar el tratamiento con corticoides previamente a la administración de levotiroxina, para evitar desencadenar una insuficiencia suprarrenal aguda.

Manifestaciones clínicas

Hipotiroidismo congénito

Existe hipotiroidismo en 1/3.000-3.500 recién nacidos. Las causas más frecuentes de hipotiroidismo congénito son las **disgenesias tiroideas** (80-90%), seguidas de las dishormonogénesis (bloqueos en el proceso de síntesis y secreción hormonal, 10-20%) y del hipotiroidismo fetal por paso placentario de fármacos antitiroideos maternos o de anticuerpos bloqueantes del tiroides fetal (menos de 5%) ▶ **MIR 19-20, 78**. Se manifiesta por la persistencia de la ictericia fisiológica, llanto ronco, estreñimiento, somnolencia y problemas de alimentación.

El diagnóstico clínico es difícil, por lo que se realizan pruebas de cribado sistemático en todos los recién nacidos a las 48-72 horas de vida, dado que el tratamiento debe instaurarse precozmente para preservar el desarrollo intelectual.

Cretinismo

Más adelante aparecen los rasgos físicos del cretinismo: talla baja, rasgos toscos, lengua prominente, nariz chata y de base ancha, separación de los ojos, escasez de vello, sequedad de piel, abdomen prominente, retraso en la edad ósea, alteración del desarrollo mental y retraso de la dentición.

Infancia y edad adulta

En los niños mayores, las manifestaciones son intermedias entre el hipotiroidismo infantil y el del adulto, predominando la talla baja y el retraso puberal. En el adulto, los síntomas iniciales son poco específicos y de aparición progresiva. Pueden aparecer fatiga, estreñimiento, intolerancia al frío, ganancia de peso, síndrome del túnel carpiano, trastornos menstruales y anovulación.

Se produce un deterioro progresivo de las actividades intelectuales y motoras, con dificultad de concentración, bajo ánimo, pseudodemencia y miopatía o movimientos involuntarios anormales. La piel se vuelve seca y áspera, el vello se cae, la voz se hace más ronca y puede aparecer apnea del sueño (**Figura 3.8**) ▶ **MIR 23-24, 178**.

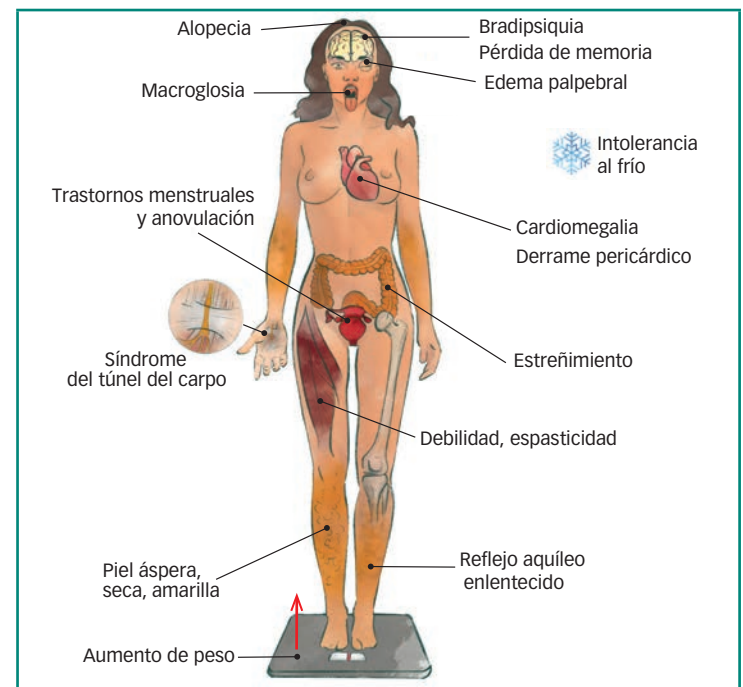


Figura 3.8. Clínica del hipotiroidismo.

Mixedema

Si el cuadro evoluciona, aparece amimia, palidez y frialdad de la piel, escasez de vello con alopecia de cola de cejas, edema periorbitario y macroglosia. El corazón puede aumentar de tamaño por dilatación y derrame pericárdico (incluso taponamiento). Puede existir íleo adinámico, megacolon y obstrucción intestinal.

Coma mixedematoso

Si el paciente con hipotiroidismo grave no se trata puede desarrollar un cuadro grave con **estupor, bradicardia e hipotermia**, con una mortalidad del 20-50%.

Suele presentarse en pacientes con hipotiroidismo profundo no conocido o con abandono de su tratamiento crónico con levotiroxina. Las causas predisponentes que precipitan la evolución hacia un coma mixedematoso son la exposición a temperaturas extremadamente bajas, fármacos sedantes (benzodiazepinas, opioides), una sepsis respiratoria o urinaria o la realización de una cirugía. Se debe pensar en ella, pero es una patología poco frecuente.

Diagnóstico

Dada la baja especificidad de los síntomas de hipotiroidismo, el diagnóstico depende en gran medida de las determinaciones de laboratorio. Ante la sospecha de hipotiroidismo primario, la prueba aislada con la mejor sensibilidad es la determinación de **TSH**. En el hipotiroidismo primario se observará aumento de la TSH para estimular a la glándula tiroidea a que incremente su actividad.

Si el valor de TSH está aumentado, se realizará determinación de T4L para valorar si se trata de un hipotiroidismo subclínico (TSH alta con T4L todavía normal) o primario (TSH alta con T4L que ya está disminuida).

En el hipotiroidismo central, la T4L estará baja junto con una TSH también baja, aunque puede ser inapropiadamente normal (ante la falta de hormona tiroidea, si la hipófisis funcionase con normalidad la TSH debería estar aumentada); **ante la sospecha de hipotiroidismo central siempre se debe solicitar TSH y T4L (Tabla 3.4).**

La determinación de **anticuerpos anti-TPO y anti-Tg** es útil en el diagnóstico diferencial, ya que son positivos en las tiroiditis autoinmunitarias en el 90-100% de los casos. Es posible encontrar niveles aumentados de colesterol sérico, CPK, LDH y GOT. El 12% de los hipotiroidismos de origen autoinmunitario se acompaña de anemia perniciosa. En el ECG es característica la bradicardia, la disminución de amplitud de los complejos QRS y la inversión de la onda T.

No está indicada de rutina la realización de una ecografía cervical en el estudio de los pacientes con disfunción tiroidea ▶ MIR 18-19, 17. Si lo estaría si se detecta nodularidad o bocio de gran tamaño a la exploración física o si hay dudas sobre la etiología. En caso de haberla realizado, en una tiroiditis de Hashimoto se encontrará disminución parcheada o difusa de la ecogenicidad tiroidea, con aumento de tamaño y de vascularización en las etapas iniciales de la enfermedad y atrofia en fases tardías (Figura 3.7).

ENFERMEDAD	TSH	T4L	T3L
Hipotiroidismo subclínico	Alta	Normal	Normal
Hipotiroidismo primario	Alta	Baja	Baja
Hipotiroidismo central	Baja/normal	Baja	Baja
Enfermedad sistémica no tiroidea (síndrome del eutiroidismo enfermo)	Baja/normal	Baja/normal	Baja (T3r alta)
Hipertiroidismo subclínico	Baja	Normal	Normal
Hipertiroidismo primario	Baja	Alta	Alta
Tirotoxicosis por T3 exógena	Baja	Baja	Alta
Hipertiroidismo central/resistencia a hormonas tiroideas	Normal/alta	Alta	Alta

Tabla 3.4. Perfil hormonal tiroideo en diferentes patologías tiroideas.

Hipotiroidismo subclínico

Se trata de una situación en la que la T4 libre y la T3 son normales, pero la TSH en suero está elevada, lo que traduciría una disfunción tiroidea incipiente o leve. Es una patología que aumenta con la edad, más frecuente en mujeres que en hombres, en caucásicos blancos y en regiones suficientes de yodo.

Las **causas** son las mismas que en el hipotiroidismo manifestado, y la mayoría de los pacientes son asintomáticos.

La decisión de **tratamiento** depende de la situación y características del paciente (Tabla 3.5).

TSH ≥ 10 µU/mL	TSH < 10 µU/mL
Tratar en todos los casos	- Niños - Embarazadas o deseo gestacional - Clínica compatible con hipotiroidismo (valorar ensayo terapéutico y reevaluar) - Bocio - Autoinmunidad tiroidea positiva - Dislipemia

Tabla 3.5. Tratamiento de hipotiroidismo subclínico.

Recomenda

- El hipotiroidismo subclínico no debe tratarse en pacientes ancianos o con cardiopatía isquémica que presentan TSH < 10 µU/mL.

Tratamiento

En la actualidad se dispone de hormonas sintéticas para el tratamiento del hipotiroidismo: **levotiroxina (L-T4)** y **liotironina (L-T3)**. El preparado utilizado es la L-T4 por su potencia uniforme y larga vida media (7 días). La tiroxina se puede administrar una vez al día por su larga vida media, tomando el comprimido en ayunas y separado de medicamentos como el calcio y el hierro para conseguir una correcta absorción.

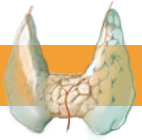
- Se recomienda iniciar un tratamiento con dosis de T4 de 1,6-1,8 µg/kg de peso en adultos sanos con **hipotiroidismo primario** y ausencia de producción tiroidea endógena residual.
- Los pacientes con **hipotiroidismo subclínico, tiroiditis autoinmune o hipotiroidismo posradiyodo** precisarán dosis de inicio inferiores.
- En casos de **hipotiroidismo de origen central**, la dosis media será de 1,3 µg/kg (siempre que se haya descartado o tratado una posible insuficiencia suprarrenal).

En personas de edad avanzada no se recomienda el inicio con dosis mayores de 25 µg/día por riesgo de aparición de efectos secundarios.

La determinación de TSH es el parámetro más útil para el control del tratamiento del hipotiroidismo primario (en el hipotiroidismo central, el parámetro más útil es la T4L), siendo el objetivo su normalización. Para el ajuste progresivo de la dosis de tiroxina se puede hacer el control de TSH a las 6-8 semanas.

Durante el **embarazo**, los requerimientos diarios de levotiroxina aumentan entre un 30-50% a partir de las 4-6 semanas de gestación, retornando a los valores habituales tras el parto. Los objetivos de control de TSH deseables son ligeramente inferiores a los de la población general ▶ MIR 14-15, 97, aproximadamente entre 0,1 y 4 mU/mL.

En el caso del coma mixedematoso, el hipotiroidismo requiere un tratamiento inmediato por su elevada mortalidad. Está indicado en estos casos la utilización de L-T4 intravenosa (menos recomendable por sonda nasogástrica, dada la posibilidad de íleo paralítico y de alteración de la absorción intestinal en situación mixedematosa), junto con la administración de hidrocortisona, para evitar que se pueda desencadenar una crisis suprarrenal.



3.4. Hipertiroidismo

El término **tirotoxicosis** hace referencia a la situación clínica de exceso de acción de las hormonas tiroideas sobre los tejidos periféricos y el término **hipertiroidismo** describe el exceso de secreción de hormona tiroidea desde el tiroides, aunque es habitual que ambos términos se utilicen indistintamente.

La prevalencia del hipertiroidismo en la población general es de alrededor del 1%. Al igual que el resto de las enfermedades tiroideas, el hipertiroidismo se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino (5:1) en todas las edades de la vida.

■ Etiología

Enfermedad de Graves-Basedow

La **enfermedad de Graves-Basedow** es la causa más frecuente de hipertiroidismo en el adulto de mediana edad, y especialmente en mujeres jóvenes. Es muy infrecuente en la infancia. Se trata de una enfermedad multisistémica de origen autoinmunitario, que se caracteriza por la asociación de **hipertiroidismo**, **bocio difuso** (Figura 3.9) y **signos extratiroides** que incluyen alteraciones oftalmológicas en un 50% de los casos (oftalmopatía) (Figura 3.10) y dérmicas en el 5-10% de los casos (mixedema pretibial) (Figura 3.11).



Figura 3.9. Enfermedad de Graves-Basedow.

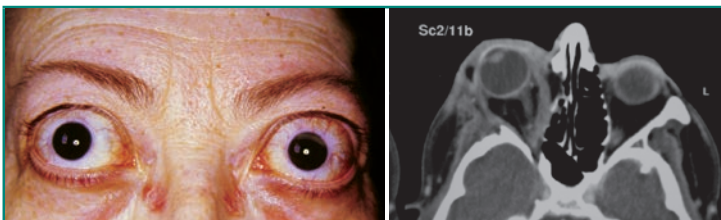


Figura 3.10. Oftalmopatía infiltrativa tiroidea.



Figura 3.11. Mixedema pretibial asociado a enfermedad de Graves-Basedow.

Es característica la **presencia de anticuerpos IgG** con capacidad para interactuar con el receptor de TSH y activarlo (TSI: *thyroid stimulating antibodies*). Existe una clara predisposición genética para desarrollar la enfermedad de Graves-Basedow, habiéndose relacionado su aparición con determinados haplotipos HLA, sobre todo HLA-DR3 y HLA-B8. Esta entidad puede asociarse a otros trastornos autoinmunitarios.

Desde el punto de vista anatomopatológico, se caracteriza por **hipertrofia e hiperplasia del parénquima tiroideo** (aumento de la altura del epitelio, repliegues papilares) asociado a **infiltración linfocitaria** que refleja su naturaleza autoinmunitaria.

Bocio multinodular hiperfuncionante

El bocio multinodular hiperfuncionante es la causa más frecuente de hipertiroidismo en las personas de edad avanzada.

Aparece habitualmente en la sexta o séptima décadas de la vida y afecta con más frecuencia a las mujeres. Es típico de zonas con baja ingesta de yodo. Suele derivar de un bocio simple con aparición de sucesivos nódulos a lo largo de la vida, algunos de los cuales desarrollarán autonomía funcional (funcionarán independientemente del nivel de TSH), mientras que otros pueden tener escasa capacidad biosintética. La consecuencia final será un tiroides multinodular con nódulos hiperfuncionantes ("calientes" en la gammagrafía) que alternan con otros normofuncionantes o hipofuncionantes ("fríos" gammagráficamente). Hormonalmente, podremos apreciar una disminución paulatina en las cifras de TSH hasta la supresión, junto con elevación de T4L y T3L en las fases más avanzadas ► MIR 20-21, 12.

Adenoma autónomo hiperfuncionante (adenoma tóxico)

Se trata de adenomas foliculares que desarrollan un funcionamiento excesivo y que mantienen dicha actividad a pesar de suprimirse la TSH. La mayoría de los pacientes con adenomas tóxicos son mujeres de edad media (30-50 años) y suelen ser nódulos de gran tamaño, con más de 3 cm de diámetro.

El hallazgo característico en estos pacientes es la presencia de un nódulo único, que en la gammagrafía concentra intensamente el radiotrazador y se acompaña de una supresión casi total de la captación del isótopo en el resto de la glándula (Figura 3.12).

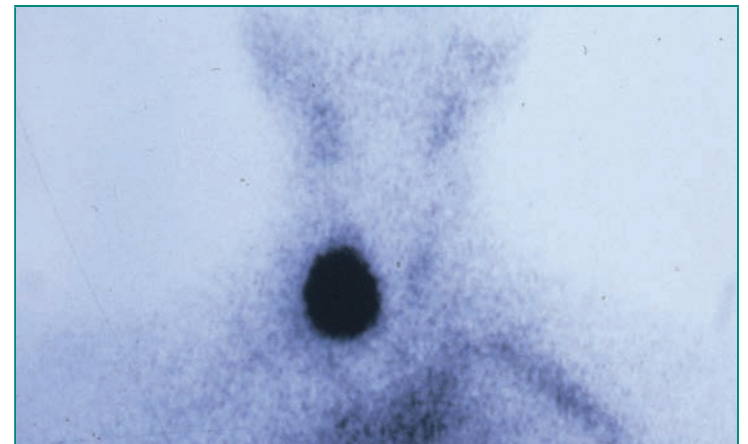


Figura 3.12. Gammagrafía de adenoma tóxico que muestra un nódulo caliente que suprime el resto de la glándula tiroides.

Recuerda

- El adenoma tóxico es más frecuente en edades medias y tiene una proporción mujer/varón alta (como la enfermedad de Graves). Se caracteriza por un nódulo de gran tamaño que presenta captación muy aumentada del radiotrazador.

Fenómeno Jod-Basedow

La administración de dosis altas de yodo a pacientes que presentan bocio o nódulos con capacidad de funcionamiento autónomo puede desencadenar también un hipertiroidismo (Tabla 3.6). El yodo se encuentra en altas concentraciones en contrastes radiológicos orales o intravenosos, en algunos preparados expectorantes y en la amiodarona.

- Inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas (efecto Wolff-Chaikoff). Este efecto dura poco tiempo porque existen fenómenos de escape en pacientes con tiroides sano
- Inhibe la liberación de hormonas tiroideas
- Inhibe la captación de yodo por el tiroides
- El yodo liberado de los contrastes yodados puede inhibir la conversión periférica de T4 en T3
- Puede producir tirotoxicosis (fenómeno de Jod-Basedow) en pacientes predispuestos por bocio simple o bocio multinodular de larga evolución
- Puede producir bocio normofuncionante o incluso hipotiroidismo (mixedema por yodo) con la administración crónica en pacientes con enfermedad autoinmunitaria del tiroides
- Administrado antes de la cirugía en la enfermedad de Graves, produce una fibrosis de la glándula y disminuye la vascularización

Tabla 3.6. Efectos del yodo sobre la glándula tiroides.

Recuerda

- La gammagrafía del Jod-Basedow suele ser hipocaptante debido a que el tiroides se encuentra saturado de yodo y es incapaz de captar el radiotrazador administrado para la prueba.

Tiroiditis

Las tiroiditis subaguda y silente suelen cursar con una fase transitoria de tirotoxicosis como consecuencia de la destrucción inflamatoria de la glándula y la liberación plasmática de las hormonas previamente sintetizadas.

La destrucción tisular que ocurre tras el tratamiento con I-131 puede inducir a una exacerbación de hipertiroidismo (tiroiditis posyodo radiactivo).

Mola hidatiforme, coriocarcinoma y embarazo

La **mola hidatiforme** y el **coriocarcinoma** liberan grandes cantidades de hCG que, por similitud con la TSH, se comporta como estimuladora débil del tejido tiroideo. Por el mismo mecanismo, el incremento de las concentraciones circulantes de hCG al final del primer trimestre del embarazo puede producir una tirotoxicosis o hipertiroidismo gestacional transitorio leve que, en la inmensa mayoría de las ocasiones, no precisa tratamiento.

Tejido tiroideo ectópico

El *struma ovarii* (forma especial de teratoma ovárico en la que el tejido tiroideo representa más del 50% del tumor) y las metástasis de un carcinoma tiroideo son raras entidades capaces de producir hipersecreción de hormona tiroidea de forma ectópica, con el consiguiente desarrollo de hipertiroidismo.

Hipertiroidismo yatrógeno y tirotoxicosis facticia

La sobredosificación del tratamiento para el hipotiroidismo y la toma voluntaria de dosis altas de hormona tiroidea también son causa de tirotoxicosis. En la sobreingesta continuada de hormona tiroidea habrá clínica de hipertiroidismo, gammagrafía abolida, ausencia de bocio y tiroglobulina baja (por atrofia tiroidea).

Las hormonas serán TSH baja con T4 y T3 altas (si toma un preparado con T4) o bien T3 alta y T4 baja (si toma solo T3) ► MIR 15-16, 81.

Recuerda

- La tirotoxicosis facticia por ingesta de hormona tiroidea cursa con un hipertiroidismo primario a expensas de T4 o T3 (depende del preparado que se esté ingiriendo), con gammagrafía no captante y tiroglobulina baja (la tiroglobulina en las tiroiditis estará elevada, aunque excepcionalmente puede encontrarse disminuida si los anticuerpos antitiroglobulina son positivos).

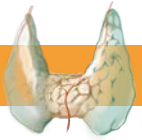
Hipertiroidismo por amiodarona

La amiodarona posee un alto contenido de yodo en su molécula. La administración de este fármaco se ha asociado a la producción de hipotiroidismo, bocio simple y también tirotoxicosis (Tabla 3.7).

- **Tipo 1 o hipertiroidismo con hiperfunción.** El alto contenido de yodo de la amiodarona parece ser la causa fundamental. En estos casos, la gammagrafía puede ser normocaptante o hipercaptante (aunque, al igual que en el Jod-Basedow, también puede ser hipocaptante), la ecografía *doppler* del cuello muestra una hipervascularización del tiroides y el tratamiento se realiza con antitiroideos.
- **Tipo 2 o tiroiditis por amiodarona.** La gammagrafía está abolida, los niveles de IL-6 están elevados, la ecografía *doppler* tiroidea muestra hipovascularización y el tratamiento se realiza con glucocorticoides.

La interrupción del tratamiento con amiodarona no revierte de manera inmediata ninguno de los dos tipos de tirotoxicosis. Debido a la larga vida media de la amiodarona, se puede tardar en normalizar los depósitos de yodo en el organismo hasta 9 meses. Por otro lado, la amiodarona ayuda a controlar los efectos de la tirotoxicosis sobre el corazón, por lo que suspenderla de golpe podría ser perjudicial.

De manera general, se suele recomendar retirar el fármaco una vez el paciente esté cardiológicamente estable (frecuencia cardíaca controlada, sin arritmias graves y sin insuficiencia cardíaca).



HIPOTIROIDISMO POR AMIODARONA	Etiopatogenia	Efecto Wolff-Chaikoff por contenido de yodo del fármaco
	Epidemiología	- Prevalencia entre el 5-15% de los pacientes tratados - Más frecuente en mujeres y sujetos con autoinmunidad tiroidea, y zonas con suficiente ingesta de yodo - Aparición en el primer año de tratamiento
	Tratamiento	Levotiroxina. No es imprescindible la suspensión de amiodarona
HIPERTIROIDISMO POR AMIODARONA PREVALENCIA DEL 2-10% DE LOS PACIENTES TRATADOS. MÁS FRECUENTE EN ZONAS DEFICITARIAS DE YODO Y EN HOMBRES. PUEDE APARECER EN CUALQUIER MOMENTO DEL TRATAMIENTO	Tipo 1	Inicio precoz (independiente de la dosis de amiodarona acumulada) Epidemiología: pacientes con patología de base como bocio multinodular o antecedentes de enfermedad de Graves-Basedow. Más frecuente en varones Diagnóstico: vascularización con <i>doppler</i> normal o aumentada. Gammagrafía normal o con aumento de captación. Interleuquina 6 es normal Tratamiento de elección: antitiroideos (metimazol 40 mg/día) y betabloqueantes
	Tipo 2	Inicio tardío (a partir de los 30 meses), es dependiente de la dosis acumulada Epidemiología: pacientes con tiroides sano Diagnóstico: vascularización con <i>doppler</i> disminuida, Gammagrafía con disminución de la captación o incluso ausente, Interleuquina 6 está elevada Tratamiento de elección: corticoides (prednisona 40 mg al día durante 2-4 semanas y reducción progresiva en 2-3 meses) y betabloqueantes

Tabla 3.7. Disfunción tiroidea por amiodarona.

Resistencia a hormonas tiroideas

La resistencia a hormonas tiroideas (**síndrome de Refetoff**) es un síndrome producido por una disminución del efecto de la hormona tiroidea en los órganos diana.

Se debe habitualmente a mutaciones en el gen de la subunidad β de los receptores de hormonas tiroideas (TR- β).

Se trata de una patología con herencia autosómica dominante, caracterizada por la presencia de niveles elevados de hormonas tiroideas con una falta de supresión adecuada de la TSH (estará normal o aumentada por insensibilidad a la hormona tiroidea).

Los pacientes no suelen presentar clínica de hipotiroidismo, dado que la resistencia tisular a las hormonas tiroideas suele ser parcial y compensada por la elevación en los niveles de las mismas.

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones generales

La exposición tisular a niveles elevados de hormonas tiroideas condiciona un estado catabólico con incremento en el consumo de oxígeno y aumento del tono simpático.

El paciente hipertiroideo presenta habitualmente **nerviosismo, sudoración, intolerancia al calor, pérdida de peso** (a pesar de aumento de apetito) e **hiperdefecación** (Figura 3.13).

El exceso de hormonas tiroideas puede causar diversos tipos de **taquiarritmia** (taquicardia sinusal, fibrilación auricular, extrasístoles) y **aumenta el consumo de oxígeno**, con posibilidad de precipitar angina o insuficiencia cardíaca.

El hipertiroidismo no tratado de larga evolución puede cursar con reducción de masa ósea.

La **resorción del hueso** excede a la formación, provocando hipercalciuria y, ocasionalmente, hipercalcemia.

El exceso de hormonas tiroideas a **nivel neuromuscular** causa debilidad generalizada, miopatía proximal, temblor fino distal, mioclonías, movimientos coreoatetósicos (sobre todo, en los niños) e hiperreflexia.

A **nivel cutáneo**, el hipertiroidismo puede cursar con prurito, mixedema localizado o pretibial (en la enfermedad de Graves-Basedow), acropaquias, alopecia y alteraciones del lecho ungüeal (onicólisis).

El hipertiroidismo altera la fertilidad de las **mujeres** y puede causar oligomenorrea.

En los **varones**, el recuento espermático está reducido y puede presentarse disfunción eréctil.

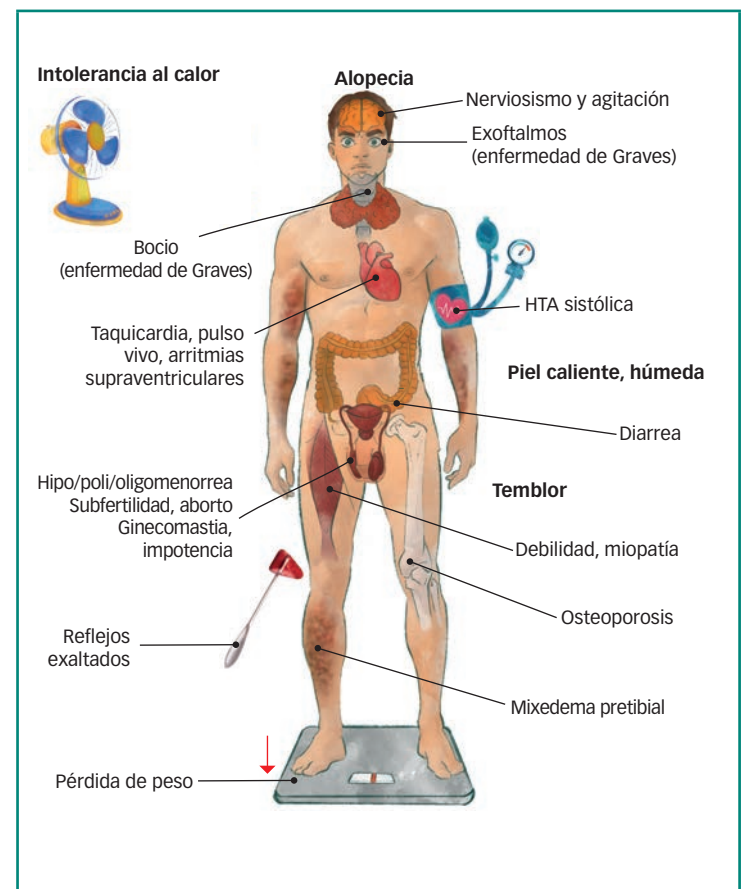


Figura 3.13. Clínica del hipertiroidismo.

Hipertiroidismo apático o enmascarado

Es una forma frecuente de manifestación en el anciano. El paciente presenta pérdida de peso, debilidad muscular, depresión, lentitud mental, apatía y, con frecuencia, síntomas cardiovasculares en ausencia de las manifestaciones sistémicas clásicas de la hiperfunción tiroidea, como hiperactividad generalizada, nerviosismo y aumento de apetito.

Se debe descartar hipertiroidismo, por tanto, en todo paciente con pérdida de peso, insuficiencia cardíaca no filiada o arritmias auriculares.

Recuerda

- El hipertiroidismo en los pacientes ancianos puede simular un hipotiroidismo (hipertiroidismo apático) con lentitud mental, apatía, depresión, etcétera, aunque se acompaña de las manifestaciones cardiovasculares del aumento de hormonas tiroideas (descartar hipertiroidismo en insuficiencia cardíaca o arritmia cardíaca de etiología no filiada).

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante:

- Determinación de TSH.** Es la prueba de laboratorio que primero se altera y, por tanto, es la más importante cuando se sospecha el diagnóstico de **hipertiroidismo primario**. Conforme se incrementa la actividad a nivel tiroideo, los niveles de TSH irán descendiendo paulatinamente hasta suprimirse. En el hipertiroidismo central, a pesar de la presencia de niveles elevados de T4L, veremos niveles de TSH elevados o anormalmente dentro de la normalidad.
- Determinación de niveles séricos de hormonas tiroideas.** Cuando la TSH está baja, la valoración del hipertiroidismo se completa con la determinación de los niveles de T4 libre por evaluar si es un hipertiroidismo subclínico o primario. La concentración de T3 también suele elevarse en el hipertiroidismo.

Algunos pacientes, especialmente los ancianos que presentan nódulos hiperfuncionantes, o algunos casos de enfermedad de Graves-Basedow, pueden presentar TSH baja con elevación aislada de T3, fenómeno conocido como *tirotoxicosis T3*.

Diagnóstico etiológico

Para el diagnóstico etiológico se utiliza:

- Ecografía tiroidea.** Aunque no es imprescindible su realización, permite evaluar la presencia de nódulos tiroideos, así como la presencia de zonas hipoeecogénicas en el parénquima tiroideo sugestivas de tiroiditis inflamatorias o autoinmunitarias. En la enfermedad de Graves-Basedow se suele apreciar un parénquima tiroideo con aumento difuso de vascularización, en algunos casos tan marcado que se habla de *infierno tiroideo*. Como se ha indicado previamente, la ecografía tiene un papel en la investigación etiológica de las tirotoxicosis por amiodarona (vascularización aumentada en las tipo 1 y disminuida en las tipo 2) **MIR 16-17, 15 (Tabla 3.8).**
- Gammagrafía tiroidea** realizada con isótopos de yodo (I-131 e I-123) o con Tc-99 en forma de pertechnetato. Es una prueba útil para el diagnóstico del bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico (hiperfuncionantes) y su diferenciación de la enfermedad de Graves-Basedow. En el caso del bocio multinodular hiperfuncionante, la imagen gammagráfica muestra una captación irregular con múltiples nódulos en diversos estados funcionales (calientes, templados y fríos). En el adenoma tóxico, el radiotrazador se acumula en un solo nódulo que suprime el resto de la glándula, mientras que en la enfermedad de Graves-Basedow la captación es homogénea y difusa en un tiroides globalmente aumentado de tamaño **(Tabla 3.9).**
- Autoanticuerpos.** Los TSI (*thyroid stimulating immunoglobulin*) tienen muy alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la enfermedad de Graves, por lo que su positividad confirma el diagnóstico y no se requerirán pruebas diagnósticas adicionales. Junto con los TSI, también es posible encontrar un título positivo de anticuerpos anti-Tg o anti-TPO. La determinación de TSI también se emplea en el diagnóstico etiológico de pacientes con oftalmopatía sugestiva de Graves en presencia de función tiroidea normal y en la evaluación del riesgo de hipertiroidismo neonatal.

ECOGRAFÍA TIROIDEA

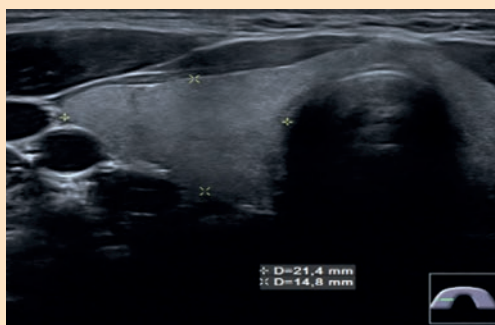
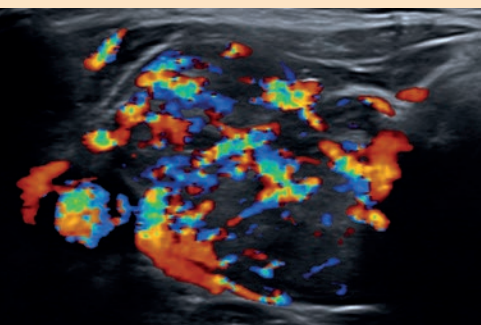
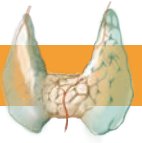
Ecografía normal	Enfermedad tiroidea autoinmune (Hashimoto/ Graves)	Enfermedad de Graves
		
El tiroides se dispone por delante (istmo) y los lados de la tráquea (lóbulos tiroideos, morfología de triángulo apuntado hacia atrás). Parénquima homogéneo, más ecogénico que los músculos pretiroideos y esternocleidomastoideo (a los lados)	Tiroides global o parcheadamente hipoeecogénico. En la imagen, lóbulo tiroideo izquierdo con parénquima hipoeecogénico (ha perdido el brillo que se ve en tiroides normal y se ha vuelto similar a musculatura pretiroidea y lateral). Si se ve vascularización marcada, más característico de la enfermedad de Graves-Basedow	Aumento de la vascularización que se observa típicamente en la enfermedad de Graves

Tabla 3.8. Ecografía tiroidea.



TIROTOXICOSIS SEGÚN CAPTACIÓN GAMMAGRÁFICA		
Captación aumentada globalmente (existe estimulación del receptor de membrana para TSH de la célula tiroidea): - Enfermedad de Graves-Basedow (debido a los TSI) - Tumores productores de TSH (hipertiroidismo central) - Tumores productores de hCG (semejanza estructural con la TSH)		
Captación aumentada de manera localizada: BMNT y adenoma tóxico		
Captación disminuida: - Tiroiditis (el tiroides no presenta hiperfunción, sino inflamación) - Fenómeno de Jod-Basedow (el tiroides está saturado de yodo) - Tirotoxicosis facticia (las hormonas tiroideas se han administrado exógenamente) <i>Struma ovarii</i> (el tejido tiroideo se localiza a nivel ovárico) - Metástasis funcionantes de carcinoma folicular (el tejido tiroideo estará localizado en la metástasis)		

Tabla 3.9. Clasificación de los estados de tirotoxicosis según la captación gammagráfica ▶ MIR 20-21, 12.

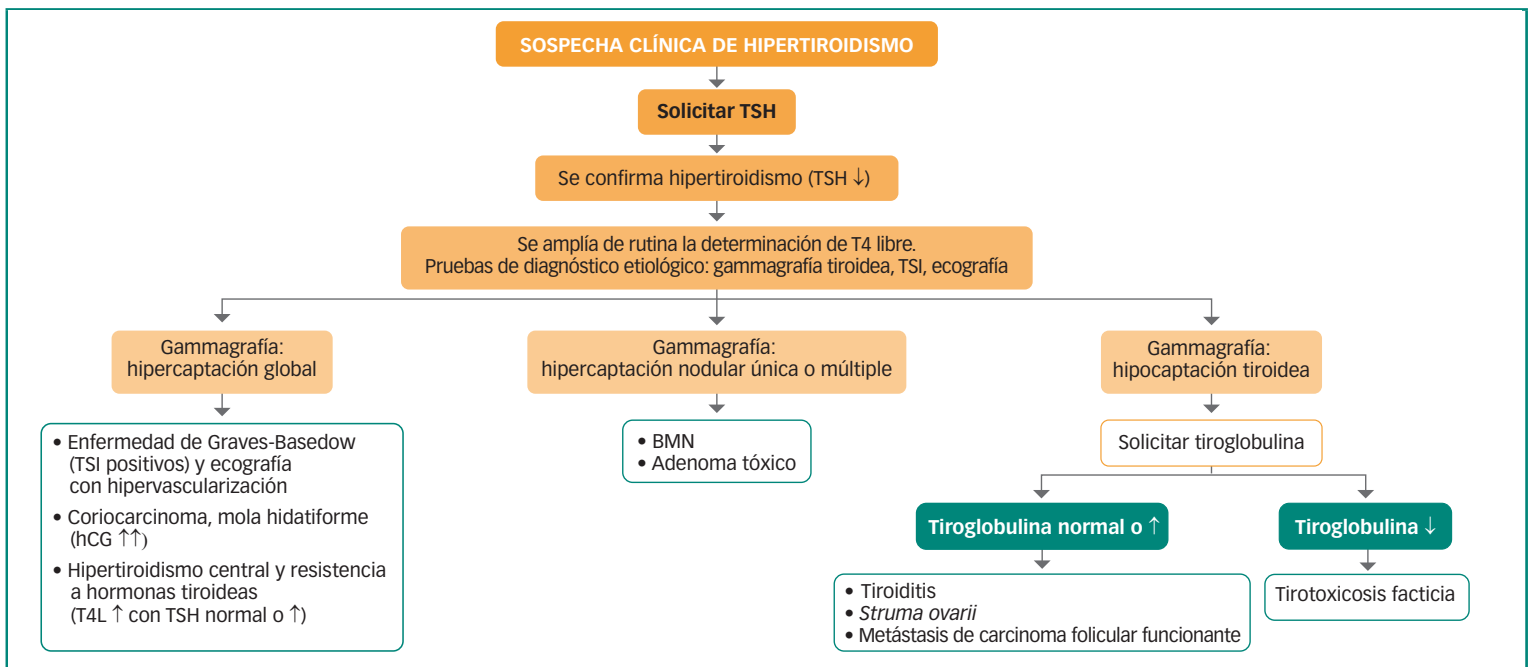


Figura 3.14. Diagnóstico diferencial del hipertiroidismo

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se realiza valorando la clínica del paciente, el resultado de los TSI, la vascularización tiroidea, los niveles de tiroglobulina y, fundamentalmente, la gammagrafía tiroidea (Figura 3.14).

Tratamiento farmacológico

Casi todos los pacientes con hiperfunción tiroidea, independientemente de su etiología, pueden controlarse eficazmente con tratamiento farmacológico.

En ausencia de contraindicación, todo paciente con clínica de tirotoxicosis debería recibir tratamiento con β -bloqueantes para el control de sus síntomas (palpitaciones, temblor, sudoración, nerviosismo) junto con tratamiento dirigido a la causa de la alteración hormonal.

Dado que la T3 es la hormona metabólicamente activa, en aquellas situaciones de hipertiroidismo grave serán especialmente interesante añadir fármacos que bloqueen el paso de T4 a T3, que permitirán a nuestro paciente recuperarse antes.

Antitiroideos

Los fármacos antitiroideos o tionamidas (metimazol o MMI, carbimazol y propiltiouracilo o PTU) constituyen la base del tratamiento del hipertiroidismo:

- **Mecanismo de acción.** Son capaces de inhibir la síntesis de hormonas tiroideas mediante la inhibición de la acción de la peroxidasa tiroidea. El PTU, además, posee una acción extratiroidea, inhibiendo parcialmente la conversión periférica de T4 a T3 (inhibición de las desyodasas).
- **Efectos adversos.** La reacción más grave al tratamiento con antitiroideos es la agranulocitosis (cifra de granulocitos $< 500/\text{mm}^3$), que se presenta en 1/500 pacientes.

Los pacientes con agranulocitosis suelen debutar con fiebre y dolor de garganta, por lo que deben ser advertidos para que consulten en caso de aparición de estos síntomas.

Otros efectos adversos son la eritrodermia, el *rash* urticariforme y la hepatitis (más frecuente con PTU) ► **MIR 21-22, 173**.

Recuerda

- Los efectos adversos más frecuentes de los antitiroideos, junto con el hipotiroidismo iatrogénico, son las alteraciones cutáneas (*rash*, eritrodermia), y los más graves la agranulocitosis y la hepatitis fulminante (PTU).

β-bloqueantes

Los bloqueantes de receptores β-adrenérgicos son útiles como tratamiento coadyuvante del hipertiroidismo, ya que producen una rápida mejoría de la sintomatología adrenérgica del cuadro (temblor, palpitaciones, ansiedad). Además, a dosis altas, el propranolol inhibe la conversión periférica de T4 a T3.

Yoduro inorgánico

El yoduro, utilizado en dosis farmacológicas, es capaz de limitar su propio transporte en las células tiroideas y de inhibir la organificación, impidiendo la síntesis de yodotirosinas (efecto Wolff-Chaikoff) y la liberación de hormonas tiroideas.

El principal inconveniente del empleo terapéutico del yoduro es la limitación de su acción, ya que se produce el fenómeno de escape de la acción antitiroidea en el plazo de 1-2 semanas.

Se emplea también en el tratamiento inicial de la crisis tirotóxica. El yodo liberado a partir de los contrastes yodados ejerce una acción similar y, además, tiene una acción periférica, inhibiendo el paso de T4 a T3.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides en dosis altas también inhiben la conversión periférica de T4 a T3. Se emplean, generalmente, en el tratamiento de la crisis tirotóxica.

Radioyodo

A la hora de realizar un tratamiento con radioyodo, deberemos tener en cuenta los siguientes aspectos:

- **Mecanismo de acción.** El I-131 es captado por las células tiroideas, donde la radiación β emanada de su desintegración produce un efecto de lesión celular.
El objetivo del tratamiento con I-131 es destruir la cantidad suficiente de tejido tiroideo que consiga curar el hipertiroidismo.
- **Preparación.** Se suele recomendar un período previo de tratamiento con antitiroideos con el objeto de normalizar la función tiroidea antes del tratamiento con radioyodo, especialmente en pacientes de edad avanzada. El efecto del tratamiento puede demorarse entre 3-12 meses.

- **Efectos adversos.** Los más importantes son la persistencia del hipertiroidismo y el desarrollo de hipotiroidismo. La prevalencia de hipotiroidismo tras radioyodo es de un 10-20% al cabo de un año, pero puede aparecer incluso años después del tratamiento. El daño inicial de la radiación puede producir tiroiditis transitoria en los dos semanas posteriores al tratamiento; cursará con inflamación, dolor y liberación al plasma de hormonas tiroideas con exacerbación de los síntomas del hipertiroidismo.
- **Contraindicaciones.** El I-131 está contraindicado como tratamiento del hipertiroidismo en gestantes y durante la lactancia, o ante sospecha de malignidad (p. ej., presencia de nódulo hipocaptante hasta su estudio). Se recomienda a las mujeres tratadas con radioyodo que eviten el embarazo, al menos hasta 6 meses después de la administración del isótopo. El I-131 tampoco suele utilizarse en niños ni adolescentes.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es de elección en bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico o enfermedad de Graves-Basedow cuando presenta clínica compresiva ► **MIR 16-17, 86**.

La **tiroidectomía total o casi total** (menor riesgo de recurrencia) son las técnicas quirúrgicas de elección como forma terapéutica del hipertiroidismo en el caso de enfermedad de Graves o BMNT, bastando con la **hemi-tiroidectomía** en el adenoma tóxico ► **MIR 23-24, 164**.

Como en el caso del tratamiento con I-131, el paciente debe recibir, previamente a la cirugía, tratamiento médico hasta alcanzar el eutiroidismo, con objeto de evitar el riesgo de crisis tirotóxica durante la intervención.

En el tratamiento preoperatorio del hipertiroidismo por enfermedad de Graves es frecuente la utilización de **lugol (yoduro potásico)** porque, además de ayudar a controlar el hipertiroidismo, disminuye la vascularización de la glándula, reduciendo así el riesgo de sangrado durante la intervención.

Las complicaciones más frecuentes derivadas de la intervención incluyen el daño del nervio laríngeo recurrente con parálisis transitoria o permanente de la cuerda vocal correspondiente (disfonía), el hipoparatiroidismo (hipocalcemia postquirúrgica con parestesias o tetania) y el hipotiroidismo permanente (**Figura 3.13**) ► **MIR 17-18, 87; MIR 15-16, 3**.

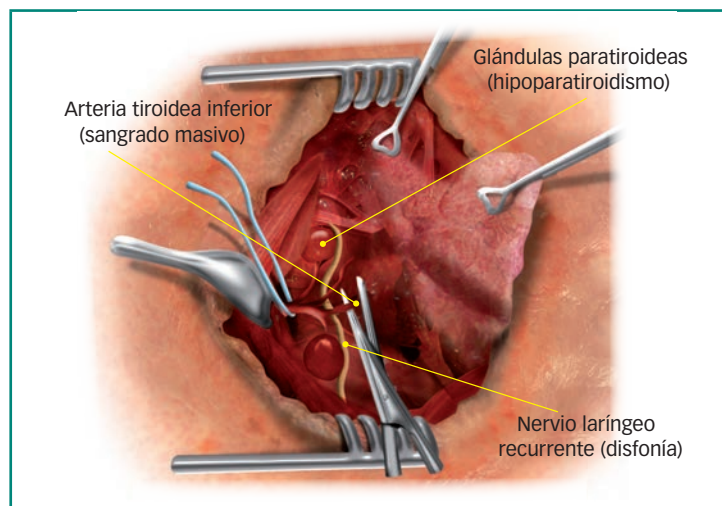
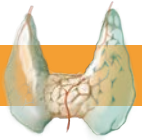


Figura 3.15. Complicaciones posibles de la cirugía de tiroides.



■ Tratamiento en situaciones concretas

Enfermedad de Graves

En nuestro medio, el tratamiento de primera elección son los antitiroideos durante períodos prolongados, de 12-18 meses. La forma de administración clásica consiste en la administración de dosis altas de antitiroideos al inicio, con reducción paulatina una vez alcanzado el eutiroidismo. Se mantendrá la dosis mínima que consiga controlar la función tiroidea durante 12-18 meses. Tras un ciclo de tratamiento, cerca del 50% de los pacientes obtiene la remisión completa.

Los pacientes con necesidad de dosis bajas de tratamiento, bocios de pequeño tamaño y TSI que descienden hasta su desaparición, tienen mayor probabilidad de remisión. En niños se requieren tratamientos más prolongados para poder alcanzar la remisión de la enfermedad.

En caso de falta de control con antitiroideos o recidiva, se planteará tratamiento definitivo del hipertiroidismo mediante destrucción del tiroides con radioyodo (5-10 mCi de I-131) o cirugía. Entre ambas opciones, el radioyodo suele ser la elección más frecuente, dado que no requiere ingreso, podría preservar el eutiroidismo y evita las complicaciones propias de la cirugía.

En bocios grandes con síntomas compresivos, ante la coexistencia de nódulos sospechosos y en pacientes con oftalmopatía de Graves activa (puede empeorar tras radioyodo), la cirugía puede considerarse el tratamiento definitivo de primera elección (Figura 3.16).

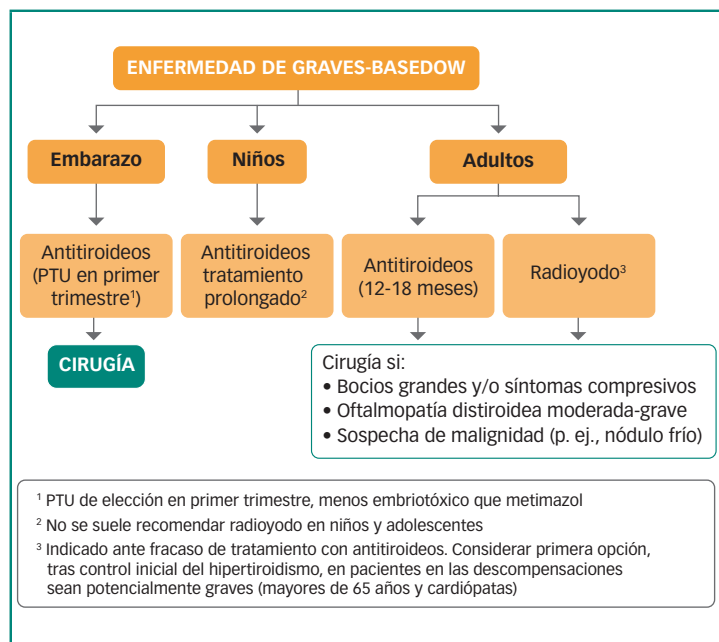


Figura 3.16. Actitud terapéutica en la enfermedad de Graves.

● Tratamiento durante el embarazo

Durante la gestación la enfermedad de Graves-Basedow, como la mayoría de los trastornos autoinmunitarios, tiende a remitir, y el hipertiroidismo puede ser controlado fácilmente con dosis bajas de antitiroideos e, incluso, se puede llegar a suspender el tratamiento.

El objetivo terapéutico es mantener los niveles de T4L en el rango superior de la normalidad para evitar el hipotiroidismo fetal.

Es importante vigilar los niveles de TSI maternos, ya que se relacionan con la aparición de hipertiroidismo fetal y neonatal.

El metimazol se asocia a efectos teratógenos, por lo que el fármaco de elección en el primer trimestre es el PTU. Si no se controla con fármacos antitiroideos, se indica cirugía en el segundo trimestre de gestación.

El hipertiroidismo suele empeorar o recidivar después del parto. Los antitiroideos pueden utilizarse durante la lactancia siempre que no se empleen dosis muy elevadas de los mismos.

● Tratamiento de las complicaciones asociadas

Entre las complicaciones asociadas a la enfermedad de Graves podemos distinguir las siguientes:

- **Oftalmopatía de la enfermedad de Graves-Basedow** (véase el manual de Oftalmología). Hasta el 50% de los pacientes con enfermedad de Graves presentan oftalmopatía. Su aparición y grado de afectación no se correlaciona con el grado de hiperfunción tiroidea. El primer signo en aparecer es la retracción palpebral. El tratamiento con suplementos de selenio podría tener algún papel en los casos de oftalmopatía con actividad leve. Los casos con enfermedad activa de moderada a grave se tratan habitualmente con corticoides intravenosos. Es fundamental para evitar la aparición/progresión el abandono del tabaquismo.
- **Mixedema pretibial**. Se produce por acumulaciones localizadas de mucopolisacáridos ácidos; clínicamente, aparecen como placas de coloración rojiza, marrón o amarilla ("piel de naranja"), habitualmente en la parte anterior de las piernas, que no dejan fovea y son indoloras. Su tratamiento son los glucocorticoides tópicos.

Bocio multinodular tóxico

El manejo inicial suele incluir la estabilización de los síntomas con β -bloqueantes y el tratamiento antitiroideo para bloquear la hiperfunción.

Dado que el BMNT se presenta habitualmente en pacientes de edad avanzada en los que los efectos del hipertiroidismo pueden ser peligrosos y que tienen mayor riesgo quirúrgico, una vez estabilizados, el tratamiento de elección será el radioyodo.

La dosis de I-131 que se necesita para conseguir la curación (10-50 mCi) es superior a la de la enfermedad de Graves-Basedow.

Adenoma tóxico

El tratamiento de elección consiste en la administración de radioyodo, con dosis similares a las empleadas en el BMNT.

La cirugía, al igual que ocurre en el BMNT, puede ser apropiada para pacientes jóvenes que rechazan el tratamiento con radioyodo, que son portadores de nódulos grandes o que presentan fenómenos de compresión.

Tiroiditis

La tirotoxicosis asociada con tiroiditis habitualmente es leve y poco duradera, generalmente no precisa tratamiento y, si las manifestaciones son llamativas, puede controlarse bien con bloqueantes β -adrenérgicos. No está indicado el tratamiento con anti-tiroideos.

Crisis o tormenta tiroidea

Es una situación de emergencia y elevada mortalidad (20-30%) que se caracteriza por irritabilidad, *delirium* o coma, fiebre, taquicardia, insuficiencia cardíaca, vómitos, diarrea y alteración del perfil hepático. El tratamiento va dirigido, en primer lugar, a asegurar las medidas de soporte y, en segundo lugar, al alivio de la tirotoxicosis de forma rápida. El tratamiento del hipertiroidismo consiste en la administración de grandes dosis de anti-tiroideos y fármacos que disminuyan la conversión de T4 a T3 como yodo o contrastes yodados, propranolol y dexametasona (DXM) en dosis altas. Las arritmias asociadas a la crisis tiroidea suelen responder mal a fármacos habituales, siendo frecuente necesitar dosis altas de β -bloqueantes y la resistencia a dosis habituales de digitálicos en caso de fibrilación auricular.

Recuerda

- En el tratamiento de la hipertermia de una crisis tiroidea nunca se deben administrar AAS ni salicilatos, puesto que alteran la unión de las hormonas tiroideas a proteínas plasmáticas y aumentan la fracción libre circulante de la hormona. Además, el β -bloqueante de elección es propranolol, porque bloquea la desyodación de T4 a T3 a nivel periférico.

3.5. Tiroiditis

Las **tiroiditis** son un conjunto heterogéneo de procesos de etiología y características clínicas diversas (Tabla 3.10).

Tiroiditis aguda bacteriana (o piógena o supurativa)

Es un trastorno muy raro, se presentan en pacientes inmunodeprimidos o con anomalías anatómicas. La infección se produce por la entrada directa del germen (fístulas desde el seno piriforme) o por diseminación hematológica de una infección en otra localización. Se manifiesta con dolor, calor, eritema y tumefacción local, así como con síntomas generales de infección.

El tratamiento consiste en antibiótico y drenaje si existen colecciones purulentas. Los gérmenes implicados suelen ser *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus*. En pacientes inmunodeprimidos puede haber tiroiditis aguda por microorganismos atípicos (micobacterias, hongos, *Pneumocystis*).

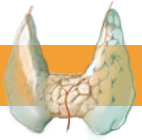
Tiroiditis subaguda viral (de Quervain, granulomatosa o de células gigantes)

Esta entidad es muy probablemente de origen viral. Los síntomas de tiroiditis suelen aparecer después de una infección de vías respiratorias altas y se caracterizan por malestar general, febrícula y dolor sobre el tiroides o referido hacia los oídos o la mandíbula. En la exploración, destaca una gran sensibilidad a la palpación del tiroides, que se encuentra aumentado de tamaño y es nodular ▶ MIR 17-18, 8.

Es característico el aumento de la velocidad de sedimentación. Respecto a los niveles hormonales, en una primera etapa T4 y T3 están elevadas y TSH suprimida (diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves-Basedow y otros hipertiroidismos); posteriormente, a medida que se vacía la glándula de hormona, se produce una fase de hipotiroidismo ▶ MIR 22-23, 162; MIR 14-15, 96. Este proceso evoluciona a lo largo de varios meses y se produce la recuperación completa de la función tiroidea, persistiendo un hipotiroidismo crónico en menos del 5% de los casos.

	TIROIDITIS AGUDA BACTERIANA (PIÓGENA)	TIROIDITIS SUBAGUDA VIRAL (DE QUERVEIN O GRANULOMATOSA)	TIROIDITIS LINFOCITARIA SILENTE O INDOLORA	TIROIDITIS LINFOCITARIA CRÓNICA (HASHIMOTO)	TIROIDITIS FIBROSANTE (RIEDEL)
Etiología	Bacteriana	Viral	Autoinmune	Autoinmune	Idiopática (IgG)
Disfunción tiroidea	Normofunción	Tirotoxicosis seguido de hipotiroidismo y normofunción	Tirotoxicosis seguido de hipotiroidismo y normofunción	- Normofunción - Hipotiroidismo - Hipertiroidismo inicial autolimitado (<i>hashitoxicosis</i>)	Hipotiroidismo (25%)
Clínica	- Dolor, calor, rubor y tumefacción en cara anterior del cuello - Síntomas sistémicos	- Clínica sistémica intensa: MEG, mialgias, fiebre. Bocio doloroso nodular	- Bocio indoloro - Poco sintomática - Típica del posparto (<i>tiroiditis posparto</i>)	- Bocio indoloro - Tiroides atrófico	- Tiroides PETREO - Clínica compresiva local - Fibrosis en otras localizaciones
Diagnóstico	Fiebre, leucocitosis con desviación izquierda	Gammagrafía tiroidea hipocaptante - VSG alta (en subaguda) - Autoinmunidad positiva (en silente)		- No se realiza Gammagrafía - Valorar realización de ecografía. - Abs TPO a título altos (en linfocitaria crónica)	
Tratamiento	- Antibiótico - Drenaje quirúrgico	Tratamiento sintomático. (AINE, corticoides, betabloqueantes) Y NUNCA ANTITIROIDEOS Levotiroxina v.o. en fase de hipotiroidismo		Levotiroxina v.o.	Cirugía (ayuda al dx diferencial con Ca anaplásico) Levotiroxina v.o.

Tabla 3.10. Características de las principales tiroiditis.



En aquellos casos más leves, los síntomas se suelen controlar con AINE, siendo necesaria la utilización de glucocorticoides en los que presentan dolor más intenso o con mala respuesta. No está indicado el tratamiento con anti-tiroideos, porque son inefectivos (las hormonas tiroideas están altas por la rotura de folículos y la liberación de hormonas almacenadas, no porque el tiroides esté hiperfuncionante) y pueden provocar un hipotiroidismo franco durante la fase de recuperación. Se deben utilizar β -bloqueantes para controlar los síntomas de tirotoxicosis en la fase inicial.

Recuerda

- La presencia de dolor y el aumento de la sensibilidad local son los mejores indicadores de la tiroiditis subaguda, y habitualmente se acompañan de malestar general, fiebre y aumento de la VSG.

■ Tiroiditis linfocitaria con tirotoxicosis transitoria (silente o indolora)

Este cuadro es más frecuente en las mujeres y con frecuencia acontece en el período posparto. Se cree que la autoinmunidad desempeña un papel importante en su génesis, ya que los anticuerpos anti-tiroideos suelen ser positivos y es más frecuente en presencia de otras enfermedades autoinmunes. Las manifestaciones de tirotoxicosis son habitualmente leves.

La palpación tiroidea demuestra una glándula aumentada de tamaño, pero indolora. La velocidad de sedimentación es normal.

El cuadro evoluciona insidiosamente durante 2-5 meses. Tras una primera fase de tirotoxicosis (las hormonas tiroideas están elevadas con TSH suprimida), un 20-40% de los pacientes sufre una fase de hipotiroidismo sintomático y bioquímico que, a veces, requiere tratamiento sustitutivo.

El hipotiroidismo puede cronificarse hasta en 50% de los pacientes. Puede haber recurrencias de las tiroiditis posparto en embarazos posteriores.

■ Tiroiditis linfocitaria crónica (de Hashimoto o bocio linfoide)

Desarrollada en el apartado de hipotiroidismo.

■ Tiroiditis fibrosante (de Riedel o estruma de Riedel)

Es un trastorno raro y de etiología incierta. Se ha relacionado con fenómenos de autoinmunidad, incluso con la enfermedad sistémica por IgG4. Aparece infiltración por eosinófilos, y el tejido tiroideo se va reemplazando por una matriz de tejido conectivo denso.

A la exploración podemos encontrar un tiroides aumentado de tamaño, leñoso y adherido, apareciendo síntomas por compresión local.

La esclerosis puede extenderse a estructuras vecinas, incluso verse en otras localizaciones (fibrosis mediastínica o retroperitoneal). Existe hipotiroidismo en un 25%, los anticuerpos anti-tiroideos pueden ser negativos o positivos.

El diagnóstico diferencial se debe establecer con las neoplasias de tiroides, y el tratamiento es quirúrgico si existen síntomas de compresión.

Recuerda

- Un paciente de mediana edad con un tiroides aumentado de tamaño, de consistencia pétrea y sin afectación de ganglios linfáticos regionales, debe hacer pensar en la posibilidad de una tiroiditis de Riedel.

3.6. Nódulo tiroideo

Se trata de una lesión dentro de la glándula tiroides que es radiológicamente diferente del parénquima tiroideo circundante. La prevalencia del nódulo es alta: por exploración física, 3-7% (5% mujeres, 1% hombres), con ecografía, 30-50%, y en autopsias, hasta el 50-60%. Es más frecuente en mujeres y aumenta con la edad.

Histológicamente, lo más frecuente es que sea un adenoma folicular; lo segundo en frecuencia es el nódulo coloide/hiperplásico. El 5-15% de los nódulos tiroideos son malignos (es el quinto cáncer en frecuencia).

El objetivo principal en la evaluación del nódulo tiroideo es detectar aquellos casos que corresponden con patología maligna, aproximadamente el 5%. Algunos datos procedentes de la historia clínica, exploración física y de pruebas complementarias pueden sugerir malignidad (Tabla 3.11).

ANTECEDENTES PERSONALES	• Antecedentes familiares de cáncer de tiroides o MEN 2 • Edades extremas (< 20 años o > 60 años) • Sexo masculino (dudoso) • Radioterapia en cabeza y cuello en la infancia o adolescencia
ANAMNESIS	• Rápido crecimiento del nódulo • Parálisis de cuerda vocal (afonía)
EXPLORACIÓN FÍSICA	• Nódulo duro • Nódulo fijo a estructuras vecinas (no desplazable con la deglución) • Adenopatías palpables
HALLAZGOS ECOGRÁFICOS	• Hipoecogenicidad, márgenes irregulares, microcalcificaciones, hipervascularización, morfología más alta que ancha
OTRAS PRUEBAS	• Captación en PET-TC

Tabla 3.11. Factores de riesgo de malignidad ante un nódulo tiroideo.

En la práctica clínica, el proceso diagnóstico incluye la anamnesis, la exploración física, la determinación de TSH y la realización de una **ecografía cervical**. No obstante, la prueba que ofrece la mayor rentabilidad diagnóstica para descartar malignidad es la obtención de una muestra para estudio citológico mediante **punción-aspiración con aguja fina (PAAF)** del nódulo ► MIR 12-13, 68.

■ Pruebas de laboratorio

Es imprescindible el estudio de **función tiroidea** en el proceso de evaluación del nódulo tiroideo, ya que es excepcional la malignidad de los nódulos hiperfuncionantes (ante TSH baja, hay que comprobar mediante gammagrafía la hiperfunción del nódulo). Habitualmente la función tiroidea suele ser normal.

No se aconseja la determinación de tiroglobulina en el estudio de nódulo tiroideo, dado que se puede encontrar elevado en muchas situaciones inespecíficas y patologías tiroideas.

No existe recomendación a favor o en contra sobre la determinación de calcitonina en pacientes con nódulos tiroideos.

Valores de calcitonina (no estimulada con pentagastrina) mayores de 50-100 pg/mL son sugestivos de CMT.

Ecografía cervical

La ecografía cervical permite confirmar la presencia, el número y la dimensiones de los nódulos, así como sus características. Además, sirve para valorar la existencia de adenopatías laterocervicales sospechosas, y como guía para la realización de la PAAF.

Existen distintas clasificaciones ecográficas. Las principales son ATA y TI-RADS. Todas se basan en el aspecto ecográfico del nódulo. No existe dato ecográfico aislado que tenga la suficiente especificidad para el diagnóstico de cáncer, aunque las características más intensamente relacionadas con la malignidad son: **hipoecogenicidad, forma más alta que ancha, halo ausente, microcalcificaciones y bordes irregulares** (Tabla 3.12).

En función de las características de un nódulo, se establecen categorías de riesgo de malignidad y se fija el tamaño a partir del cual se requiere estudio citológico mediante PAAF.

CARACTERÍSTICAS	BENIGNA	MALIGNA
Márgenes	Márgenes nítidos y bien definidos	Márgenes irregulares o microlobulados
Halo	Halo periférico fino y completo	Ausencia de halo
Ecogenicidad	Nódulo predominantemente hiperecoico	Hipoecogénico respecto al parénquima adyacente
Componente	- Componente quístico significativo (> 50%), con tabiques delgados. - Nódulo quístico puro - Nódulo esponjiforme	Componente sólido
Vascularización	Vascularización ausente o de predominio periférico	Vascularización de predominio intranodular e irregular, con o sin componente periférico
Calcificaciones	- Calcificación periférica o en cáscara de huevo no interrumpida - Calcificaciones intranodulares extensas y groseras	Microcalcificaciones intranodulares puntiformes
Otros	Artefactos en cola de cometa (debidos a microcristales)	Morfología redondeada, con eje anteroposterior mayor que el transversal (más alto que ancho en plano transversal)

Tabla 3.12. Características ecográficas de benignidad y malignidad en los nódulos tiroideos.

Cada guía tiene criterios distintos para decidir si se realiza PAAF o no.

En este manual, se resume en los criterios de PAAF según la Asociación Americana de Tiroides (ATA) (Tabla 3.13, Figuras 3.17, 3.18 y 3.19).

ACTITUD ANTE UN NÓDULO TIROIDEO SEGÚN ASPECTO ECOGRÁFICO			
PATRÓN ECOGRÁFICO	HALLAZGOS ECOGRÁFICOS	RIESGO ESTIMADO DE MALIGNIDAD	PAAF (DIÁMETRO MAYOR)
Alta sospecha	Nódulo sólido hipoecoico ó parte sólida hipoecoica (de un nódulo mixto) con una de las siguientes características: 1. Márgenes irregulares (infiltrativos, microlobulados, espiculados) 2. Microcalcificaciones 3. Forma más alta que ancha 4. Anillo calcificado con fractura y salida de tejido blando 5. Evidencia de extensión extratiroidea.	> 70-90%	≥ 1 cm. Realizar PAAF en < 1 cm si evidencia de afectación extratiroidea, adenopatías patológicas, metástasis a distancia.
Intermedia sospecha	Nódulo sólido hipoecoico 1. con márgenes regulares 2. sin microcalcificaciones 3. sin extensión extratiroidea 4. sin forma más alta que ancha	10-20%	≥ 1 cm
Baja sospecha	Nódulo isoecoico-hiperecoico ó nódulo mixto con parte sólida excéntrica 1. con márgenes regulares 2. sin microcalcificaciones 3. sin extensión extratiroidea 4. sin forma más alta que ancha	5-10%	≥ 1.5 cm
Muy baja sospecha	Nódulo esponjiforme o nódulo mixto SIN ninguno de los criterios ecográficos descritos en baja, intermedia o alta sospecha	< 3%	≥ 2 cm
Benigno	Nódulo puramente quístico	< 1%	(vigilancia sin PAAF también es razonable)

Tabla 3.13. Clasificación ecográfica de la ATA (American Thyroid Association).

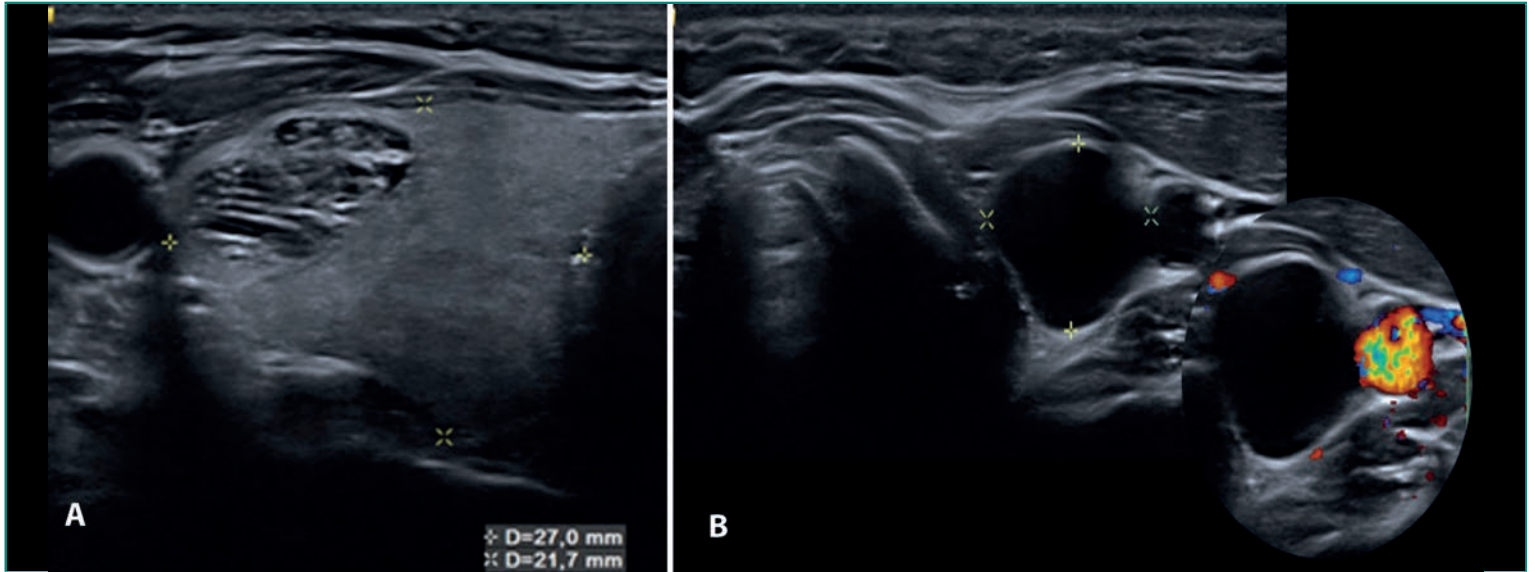
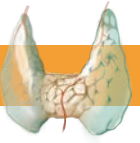


Figura 3.17. Nódulos de muy baja sospecha y benignos. **A:** nódulo espongiiforme; **B:** nódulo quístico.

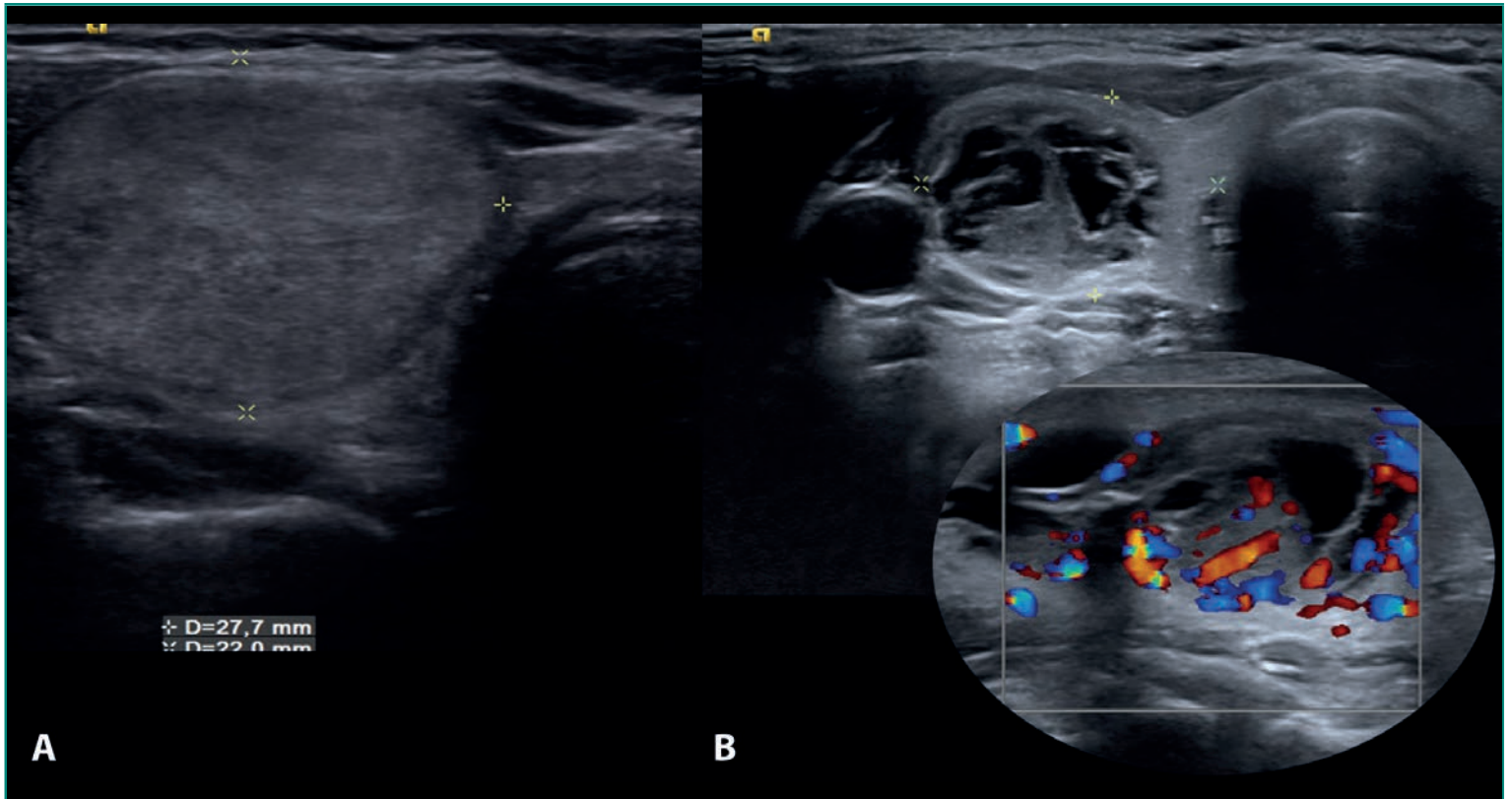


Figura 3.18. Nódulos de baja sospecha. **A:** nódulo sólido isoecoico; **B:** nódulo mixto.

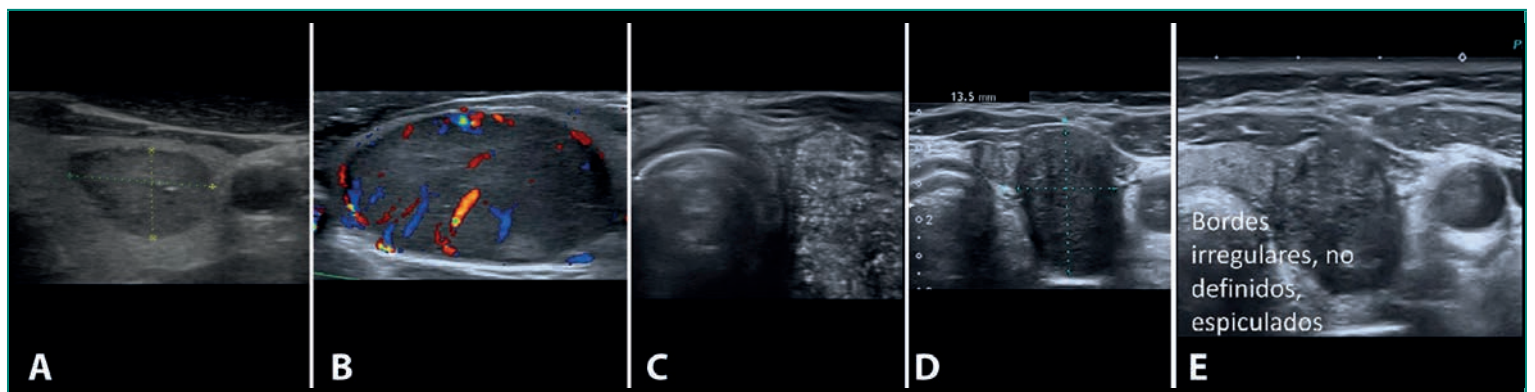


Figura 3.19. Nódulo de sospecha intermedia (A) y alta sospecha (B,C,D,E). **A:** nódulo sólido hipoeicoico; **B:** nódulo con vascularización interna; **C:** nódulo con microcalcificaciones; **D:** nódulo más largo que ancho; **E:** nódulo con bordes irregulares, no definidos y espiculados.

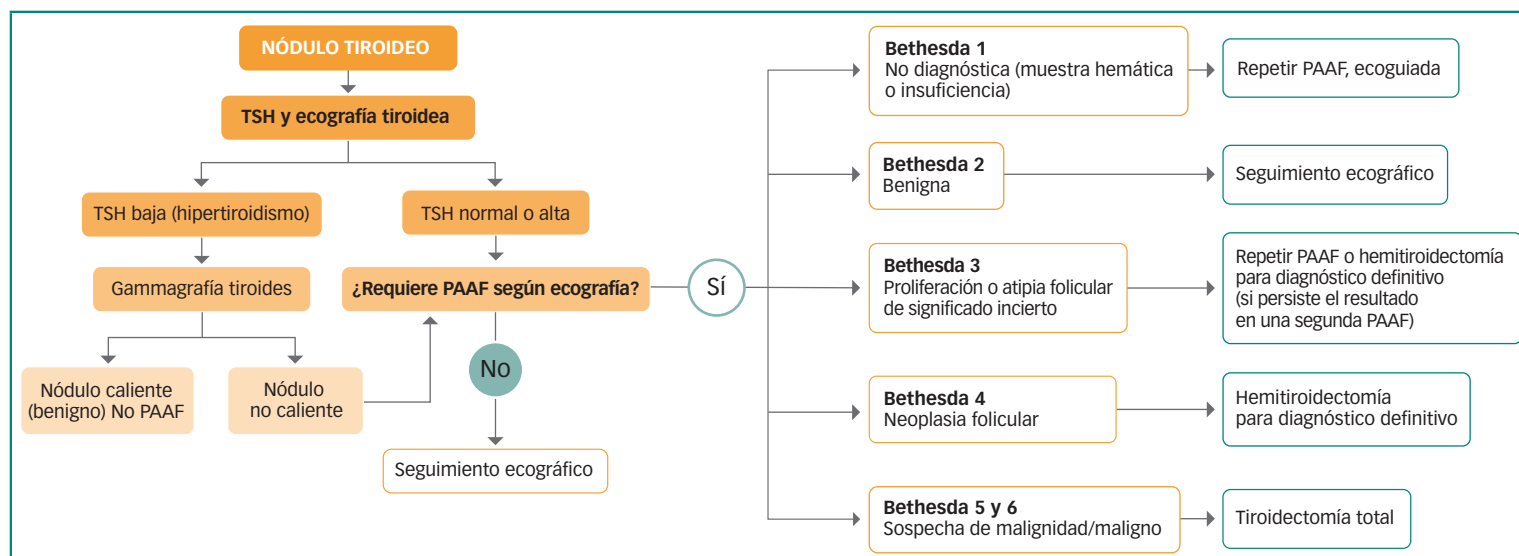


Figura 3.20. Diagnóstico y manejo del nódulo tiroideo

3.7. Estudio citológico

La **PAAF** permite diferenciar de forma fiable los nódulos malignos de los benignos en la mayoría de los casos. Una importante excepción son las lesiones en las que se observa proliferación folicular (Bethesda IV), en las que la citología no puede precisar si se trata de un adenoma folicular (benigno) o un carcinoma folicular; el criterio que diferencia ambas entidades es la presencia de invasión capsular y/o vascular, por lo que para el diagnóstico definitivo es necesaria la extirpación quirúrgica y la revisión histológica completa de la lesión.

Por otro lado, dado que pueden existir falsos positivos y negativos con la PAAF, la clínica, los factores de riesgo del paciente y la evolución del nódulo son también importantes en la toma de decisiones, así como la repetición de la PAAF en casos concretos (Figura 3.20).

■ Gammagrafía

Como se ha comentado, ante un paciente con nódulos tiroideos y determinación de TSH baja, está indicada la realización de una gammagrafía para evaluar el grado de actividad de cada uno de los nódulos. Aquellos que demuestren hiperfunción (nódulos calientes), tienen un riesgo < 1% de malignidad, por lo que no es preciso realizar una PAAF de los mismos.

La demostración de un nódulo frío en la gammagrafía constituye un parámetro sugestivo de carcinoma, aunque solo el 20% de los nódulos fríos serán malignos.

Los pacientes con múltiples nódulos $\geq 1\text{cm}$ deben ser evaluados de la misma manera que los pacientes con nódulos solitarios, dado que cada uno de los nódulos representa un riesgo independiente de cáncer, y varios de ellos pueden precisar PAAF. Se debe realizar PAAF al nódulo de mayor sospecha ecográfica. Si ninguno de los nódulos tiene riesgo ecográfico alto o intermedio, la probabilidad de malignidad es baja y se debe aspirar el mayor (si mide $\geq 2\text{ cm}$).

No se recomienda la supresión de TSH con hormona tiroidea ni en nódulos de reciente diagnóstico ni en aquellos con crecimiento progresivo. Se aconseja

seja ingesta adecuada de yodo (incluidos suplementos de 150 mcg/día en países pobres en yodo).

En el seguimiento de un nódulo, los criterios para considerar el cambio nodular serían la aparición de hallazgos ecográficos de sospecha o crecimiento del nódulo (> 2 mm en dos dimensiones distintas o cambio en un 50% en el volumen).

Recomenda

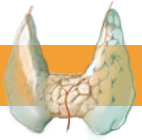
- Aunque la PAAF es la prueba más útil para descartar malignidad en la evaluación del nódulo tiroideo, antes de su realización se debe valorar el resultado de la TSH y de la ecografía cervical. Una TSH baja (hipertiroidismo primario) debida a la presencia de un adenoma tóxico (nódulo caliente confirmado en la gammagrafía tiroidea) hará que no se solicite la PAAF, ya que el riesgo de malignidad es < 1%. De igual forma, la confirmación ecográfica de un quiste tiroideo puro tampoco aconsejaría realizar una PAAF puesto que el riesgo de malignidad también será < 1%.

3.8. Tumores malignos del tiroides

El **carcinoma de tiroides** es el cáncer endocrino más frecuente.

Constituye el 1% de todos los cánceres y es el quinto cáncer más frecuente (registro SEER). Se clasifican según la estirpe celular (Tabla 3.14):

- **Carcinoma diferenciado de tiroides (80-90%).** Derivan de células foliculares bien diferenciadas.
 - Papilar: 80-90% (5% son familiares: síndrome de Cowden, complejo de Carney, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner).
 - Folicular (10-20%).
- **Carcinoma medular de tiroides (5%).** Derivan de células parafoliculares.
- **Cáncer Anaplásico (< 5%).** Derivan de células foliculares pobremente diferenciadas.
- **Linfoma tiroideo (< 5%)** Representa menos del 5% de todos los tumores tiroideos.



	PAPILAR	FOLICULAR	MEDULAR	ANAPLÁSICO	LINFOMA
Epidemiología	Distribución bimodal: 2.ª - 3.ª década/edad media 85-90% de los tumores del epitelio folicular Relación con radiación en la infancia	Edad avanzada 5-10% de los tumores del epitelio folicular	Cuatro formas: Esporádico (75%) MEN-2A MEN-2B Familiar no MEN	6.ª-7.ª décadas < 5% de los tumores del epitelio folicular	Mujeres 55-75 años < 5% de todos los tumores tiroideos Relación con tiroiditis de Hashimoto y anticuerpos antiperoxidasa positivos
Derivado del epitelio folicular	Sí	Sí	No	Sí	No
Anatomía patológica	Papilas con células y elementos foliculares Calcificaciones en "granos de arena" o cuerpos de psamoma (típicas pero raras)	La invasión vascular y/o de la cápsula lo diferencia del adenoma folicular benigno	Acúmulo de células C con sustancia amiloide Multicéntrico en formas familiares	Células gigantes y fusiformes Difícil de diferenciar de linfomas o sarcomas	Linfoma B difuso de células grandes
Crecimiento, diseminación y metástasis	Crecimiento lento con invasión de estructuras vecinas y diseminación linfática	Crecimiento lento pero diseminación hemática precoz, con metástasis a pulmón, hueso y SNC	Adenopatías calcificadas y metástasis a SNC y hueso	Crecimiento rápido con gran invasión local, ulcerando la piel	-
Marcador	Tiroglobulina	Tiroglobulina	Calcitonina/CEA	-	-
I-131	Sí	Sí	No	No	No
Pronóstico	El mejor	Peor pronóstico que papilar	Malo	El peor (supervivencia de meses)	Variable

Tabla 3.14. Tumores malignos del tiroides.

La forma más frecuente (> 70% de los casos) es el **linfoma B difuso de células grandes**, que aparece en mujeres de edades comprendidas entre 55-75 años, que generalmente padecen tiroiditis de Hashimoto o tienen anticuerpos antiperoxidasa positivos. El tratamiento se basa en quimioterapia y radioterapia.

El tiroides es una localización frecuente de metástasis; las fuentes más habituales son melanoma, carcinoma de pulmón, mama y esófago.

Recuerda

- El linfoma tiroideo es más frecuente en las personas con tiroiditis linfocitaria crónica.

■ Carcinomas diferenciados de tiroides (CDT): papilar y folicular

Los carcinomas diferenciados de tiroides son los tumores que derivan de células foliculares bien diferenciadas.

Características del carcinoma papilar

Es la neoplasia tiroidea maligna más frecuente (hasta el 90 %). tiene una frecuencia de presentación bimodal, con un pico entre la segunda y la tercera década, y un segundo pico más tardío en la edad media de la vida, siendo más frecuente su aparición en áreas yodo-suficientes.

Existe una predisposición femenina (2-3 mujeres: 1 hombre) entre la población joven, pero la incidencia en hombres aumenta con la edad y se iguala por sexo a los 75 años.

El carcinoma papilar es el que aparece más frecuentemente relacionado con la radiación craneocervical durante la infancia.

Es una lesión de crecimiento lento que se propaga a través de la cápsula tiroidea hacia estructuras vecinas del cuello, sobre todo ganglios linfáticos, siendo infrecuente la diseminación hematológica. **MIR 14-15, 204.** El pronóstico depende de la edad del paciente (mejor en jóvenes), de la afectación ganglionar fuera del compartimento central y de la presencia de metástasis a distancia. Se ha descrito, en cerca del 50% de los casos de carcinoma papilar de tiroides, la existencia de mutaciones en el gen BRAF; esta mutación podría conferir un peor pronóstico, al asociarse a invasión extratiroidea y diseminación linfática.

Existen varios subtipos histológicos, que se asocian con mejor o peor pronóstico. La anatomía patológica se caracteriza por la presencia de papilas recubiertas de células atípicas. Es rara, pero diagnóstica, la presencia de calcificaciones en grano de arena o *cuerpos de psamoma*.

Características del carcinoma folicular

Representa el 5-10% de los tumores tiroideos. Es más común en áreas yododeficientes. Se presenta con más frecuencia en mujeres, con una edad media al diagnóstico de 50 años. La anatomía patológica se asemeja al epitelio tiroideo normal, es encapsulado y solo se diferencia del adenoma folicular benigno por la presencia de invasión de la cápsula o vascular.

El carcinoma folicular se propaga principalmente por vía hematológica, y el paciente puede presentar metástasis en pulmón, hueso (osteolíticas) o sistema nervioso central. Las metástasis pueden llegar a producir hiperfunción tiroidea por el exceso de producción de T4 y T3 (aunque es raro). En general, peor pronóstico que el cáncer papilar, con presencia de metástasis al diagnóstico en el 5-20% de los casos.

El **carcinoma de células de Hürthle** u **oncocítico** se consideraba hasta hace unos años un subtipo de cáncer folicular de peor pronóstico. Hoy se considera un tipo distinto de tumor. Se diagnostica cuando un nódulo presenta con al menos el 75% de células de Hürthle e invasión capsular y/o vascular. Es más frecuente en varones de edad avanzada. Se trata de tumores grandes y estadios más avanzados al diagnóstico, con afectación ganglionar en el 25% de casos y diseminación hematológica. Es más resistente a radioyodo.

Tratamiento de los CDT

● Tratamiento quirúrgico

En el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) el tratamiento inicial es siempre la cirugía. Ante una PAAF con resultado de malignidad, el tratamiento quirúrgico de elección es la **tiroidectomía total**. Cuando un paciente ha sido sometido a una hemitiroidectomía porque la PAAF realizada no era concluyente para malignidad y se confirma la presencia de un CDT, o el cáncer ha sido un hallazgo incidental en una tiroidectomía subtotal por otro motivo, se debe completar la tiroidectomía total.

En algunas circunstancias, el CDT se puede tratar con hemitiroidectomía. Las indicaciones de hemitiroidectomía para cáncer papilar y folicular se exponen en la **Tabla 3.15**.

CÁNCER PAPILAR (DEBE CUMPLIR TODAS LAS CARACTERÍSTICAS)	CARCINOMA FOLICULAR (DEBE CUMPLIR TODAS LAS CARACTERÍSTICAS)
- Menor de 45 años - Tumor menor o igual a 4 cm - Unifocal y unilateral - Sin extensión extratiroidea ni invasión vascular - Sin afectación ganglionar NO ni metástasis M0 - Variante encapsulada no invasiva - Sin atipias ni necrosis - Formas clásicas no agresivas	- Menor de 45 años - Tumor ≤ 4 cm sin factores de riesgo - Sin invasión extensa - Sin angioinvasión - Sin metástasis ganglionares o a distancia

Tabla 3.15. Indicaciones de hemitiroidectomía del CDT.

La linfadenectomía de cadenas ganglionares laterales o centrales no se realiza de forma rutinaria. Sí debe realizarse en aquellas cadenas afectadas de forma macroscópica (esto es más frecuente en el cáncer papilar). Debemos considerar **linfadenectomía profiláctica del compartimento central** en algunos casos de cáncer papilar (**Tabla 3.16**). La linfadenectomía lateral profiláctica no está recomendada.

NO	CONSIDERARLA SI
- Edad <45 años - Unifocal - pT1-T2. - No extensión extratiroidea - No afectación ganglionar (NO) - Histología clásica	- Jóvenes o muy mayores - Multifocalidad - pT3-T4 - Extensión extratiroidea - Afectación ganglionar lateral - Variante histológica agresiva - Tumores del conducto tirogloso

Tabla 3.16. Indicaciones de linfadenectomía central profiláctica en el cáncer papilar.

● Radioyodo

Después del tratamiento quirúrgico inicial, el abordaje clásico del CDT incluye la ablación de los restos tiroideos con I-131. Este tratamiento se basa en la captación selectiva del I-131 por el tejido tiroideo, y su objetivo es destruir los restos de tejido tiroideo sano y los restos tumorales que puedan haber quedado tras la cirugía inicial, eliminando toda fuente de producción de tiroglobulina (Tg). Las dosis de I-131 administradas varían en función al riesgo de recurrencia del tumor y oscilan entre 30 mCi hasta 100 o 150 mCi ► **MIR 15-16, 90**.

Después del tratamiento ablativo con I-131 se realizará un Rastreo Corporal Total (RCT) para ver cómo se ha depositado el yodo. Esta prueba, por tanto, nos sirve para estratificar a los pacientes según el riesgo de recidiva (**Tabla 3.17**).

BAJO RIESGO RECIDIVA < 5%	INTERMEDIO RECIDIVA HASTA EL 40%	ALTO RECIDIVA: 30-55%
Ca papilar con todas: - M0 - R0 - N0 o N1 si ≤ 5 micro-metástasis (< 0,2 mm) - No invasión locorregional (T1-T2) - No invasión vascular - Histología no agresiva - No captación I131 fuera del lecho tiroideo	Carcinoma papilar: - N1 o > 5 ganglios afectos, pero < 3 cm - Invasión microscópica en tejido peritiroideo/T3 - Invasión vascular - Histología agresiva - Captación cervical con I131 fuera del lecho (N1a o N1b)	Ca papilar: - M1/Tg postcirugía sugestiva de M1 - R2 - N1 con alguno ≥ 3 cm - Invasión extratiroidea macroscópica
Ca papilar variante folicular encapsulada, intratiroidea	Ca papilar variante folicular con invasión vascular	Carcinoma folicular con invasión vascular (≥ 4 vasos)
Ca folicular con invasión capsular pero mínima vascular (< 4 vasos)	Carcinoma de células de Hurthle	
Microcarcinoma papilar intratiroideo (incluso si multifocal o BRAF mutado)	Microcarcinoma papilar con extensión extratiroidea	

Tabla 3.17. Estratificación de riesgo de recurrencia del carcinoma diferenciado de tiroides. R: grado de resección quirúrgico; R0: resección total de la enfermedad; R1: evidencia de enfermedad microscópica; R2: evidencia de enfermedad macroscópica.

Los pacientes con carcinomas papilares de pequeño tamaño (T1 o T2, es decir, tumor ≤ 4 cm limitado a tiroides) e histología no agresiva, no precisan la administración de dosis ablativa de I-131. Tampoco se administrará radioyodo si la cirugía ha sido una hemitiroidectomía. La administración de I-131 en paciente con T3a (es decir > 4 cm limitado a tiroides), es controvertida, pero se puede valorar si existen factores de riesgo de recurrencia (**Tabla 3.18**).

CDT: FACTORES DE RIESGO DE RECURRENCIA TRAS CIRUGÍA
- Edad ≥ 55 años - Amplia extensión extratiroidea - Invasión vascular - Variante histológica agresiva (variante sólida, de células altas, columnar, carcinoma insular, Hürthle, pobremente diferenciado) - Afectación ganglionar - Metástasis a distancia - Resección tumoral incompleta - Niveles muy elevados de tiroglobulina

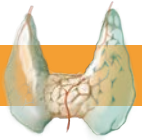
Tabla 3.18. Factores de riesgo de recurrencia tras cirugía inicial en el CDT.

El tratamiento con I-131 está recomendado en pacientes con afectación extratiroidea (T3b/T4) o afectación ganglionar/a distancia ► **MIR 23-24, 163**.

La preparación para el tratamiento ablativo con yodo requiere de administración de TSH recombinante (TSHrh) o la suspensión del tratamiento con levotiroxina. También se recomienda una dieta baja en yodo una o dos semanas antes de la administración de radioyodo.

● Tratamiento supresor con L-T4

Los pacientes operados deben recibir tratamiento con hormona tiroidea, ya que presentan un hipotiroidismo posquirúrgico. La recomendación clásica consiste en administrar dosis suprafisiológicas de levotiroxina con el objetivo de mantener una TSH suprimida. De esta manera, los posibles restos tumorales que pudiesen quedar tras la cirugía no tendrán estímulo trófico de la TSH para aumentar de tamaño.



La intensidad de la supresión de TSH depende del riesgo de recurrencia del tumor. En pacientes con **alto riesgo** (TSH < 0,1), **riesgo intermedio** (TSH 0,1-0,5) y **bajo riesgo** (TSH 0,5-2). Una vez conseguida la curación, se aconseja tener TSH en rangos bajos de normalidad (0,5-2 mU/mL).

● Seguimiento de los CDT

En condiciones ideales, si con la cirugía y la dosis ablativa de I-131 se han eliminado todos los restos de tejido tiroideo sano y los restos tumorales, la Tg debería ser indetectable pocas semanas después del tratamiento. En caso de **tiroglobulina** positiva o en ascenso, deberemos realizar pruebas de imagen para buscar restos. Es obligado determinar simultáneamente la presencia de **anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg)**, dado que su positividad puede interferir en la interpretación de las cifras de Tg (disminuye los valores de esta última cuando se determina por métodos modernos de IRMA).

La persistencia o aumento del título de anticuerpos antitiroglobulina se considera también un marcador tumoral, dado que traduce la probable existencia de restos tumorales contra los que se están desarrollando los anticuerpos (Figura 3.21).

En pacientes que no hayan sido sometidos a tratamiento con I-131, los niveles de Tg y Abs Tg pueden persistir elevados debido a la existencia de tejido sano residual. En estos pacientes se realiza el seguimiento con seriación de niveles de Tg y Abs Tg y ecografía cervical.

Si alguno de los marcadores es positivo, deberemos realizar pruebas de imagen para localizar el tumor.

- **Ecografía tiroidea.** Primera prueba que hay que realizar ante marcadores positivos. Permite explorar el cuello, zona donde veremos la mayor parte de recaídas o persistencias de enfermedad de estos pacientes. En caso de imagen sospechosa (restos en lecho quirúrgico, adenopatías) se realiza una PAAF para descartar malignidad. En caso de confirmar malignidad, la cirugía es habitualmente la primera elección.
- **Rastreo corporal total (RCT).** Es una prueba isotópica que permite localizar la presencia de tejido con avidéz por el yodo. Se realiza en aquellos pacientes con evidencia bioquímica de enfermedad (tiroglobulina positiva, antiTg en ascenso) en los que no se ha localizado la misma mediante ecografía cervical. Si una lesión capta en el RCT, es susceptible de tratamiento con I-131. La realización de RCT y los tratamientos con I-131 también requieren la suspensión transitoria del tratamiento supresor con levotiroxina o la administración previa de TSHrh.

- Si los marcadores tumorales son positivos, pero el RCT es negativo, se seguirán realizando pruebas de imagen para intentar localizar los restos tumorales (TC, RM, gammagrafía ósea, PET). Los casos que presenten captación en PET suelen ser más agresivos y es menos probable que respondan a tratamiento con I-131, por lo que se suele optar por otras terapias.

● Otras opciones de tratamiento en la enfermedad persistente

En la **enfermedad locorregional** (adenopatías) el tratamiento de elección será la cirugía (linfadenectomía), seguido del tratamiento con I-131 (si bajo volumen). En aquellos pacientes con alto riesgo quirúrgico o que rechacen la cirugía, se pueden intentar técnicas alternativas mínimamente invasivas, como la inyección percutánea de etanol o ablación con radiofrecuencia (máximo 3 adenopatías y sin metástasis a distancia).

En los casos de **enfermedad metastásica**, se pueden utilizar las siguientes terapias:

- Cirugía (si la enfermedad es resecable).
- Radioyodo (en tumores radiosensibles): administrar la máxima actividad permisible (200 mCi), cada 6-12 meses, actividad acumulada máxima 600 mCi (relativo).
- La radioterapia externa puede indicarse en casos de metástasis concretas, como en el hueso, en caso de ser especialmente dolorosas o suponer riesgo neurológico importante (como las metástasis vertebrales).
- Mantener tratamiento supresor de TSH con levotiroxina en casos de enfermedad estable, lenta progresión o asintomática.
- Terapia sistémica con **inhibidores de tirosina-quinasa: sorafenib y lenvatinib**, en caso de enfermedad progresiva que no responde a los tratamientos previamente comentados.

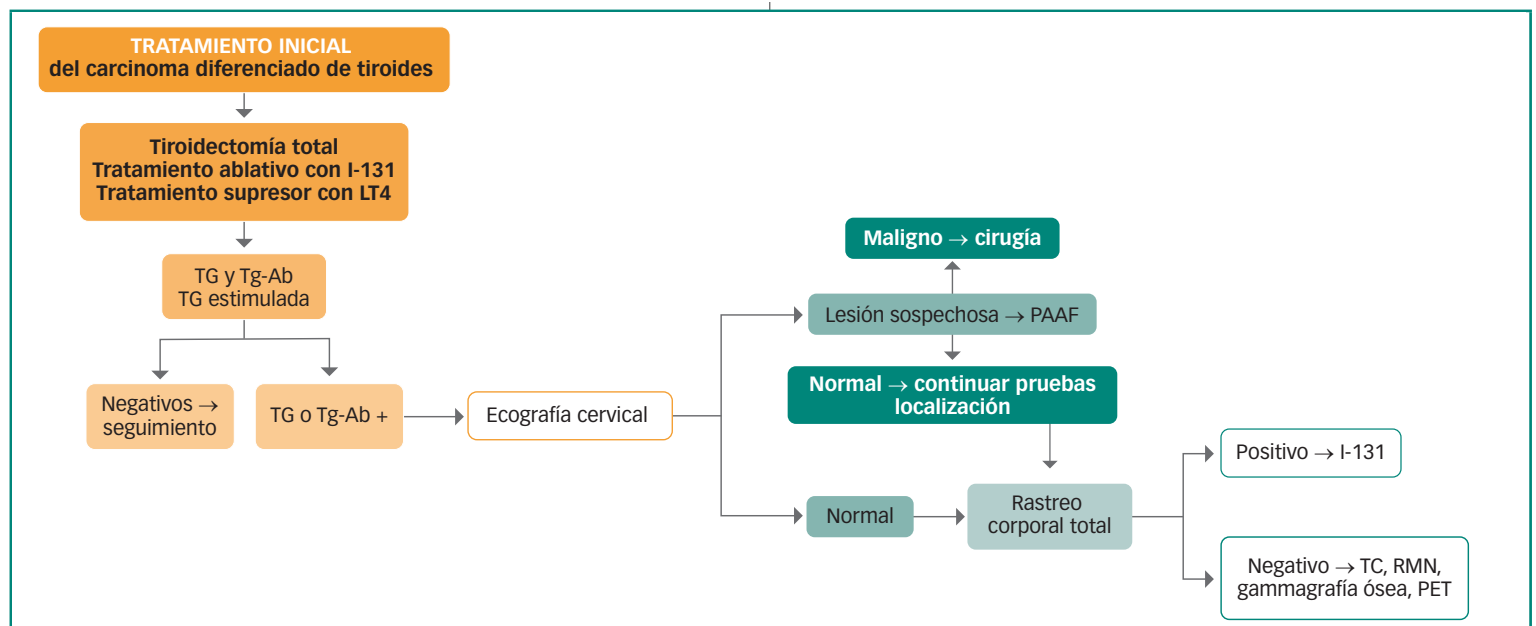


Figura 3.21. Tratamiento inicial y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT).

■ Carcinoma medular de tiroides (CMT)

La lesión se origina sobre las células C o parafooliculares y produce calcitonina. Representa alrededor del 5% de la patología maligna tiroidea. No hay diferencias entre sexos. La edad de presentación difiere según sea hereditario (30-40 años) o esporádico (50 años).

Patogenia y clínica

Producido por la **mutación en el gen RET** (cromosoma 10, región 10q11.2). Puede ser esporádico (mutación somática) o hereditario (mutación en línea germinal).

- **70-75% esporádicos.** Las células parafooliculares se sitúan en la parte superior de ambos lóbulos tiroideos, por lo que el CMT se localiza con mayor frecuencia en esa región. El 70% se diagnostica con un nódulo tiroideo palpable y con metástasis cervicales al diagnóstico. Pueden existir síntomas de diarrea y sofocos (esta clínica depende más de los péptidos vasoactivos que libere el tumor que de la cromogranina y el CEA). Puede producir metástasis a distancia en pulmón, hígado, hueso y sistema nervioso central.
- **25-30% familiares.** Existe mutación en línea germinal en RET. Se asocia a carcinoma medular familiar, MEN 2A o MEN 2B. Este síndrome se debe a una mutación germinal activadora del protooncogén *RET* (*RE-arranged during transfection*) y se hereda de forma autosómica dominante. En estos casos, las lesiones suelen ser multicéntricas y bilaterales. Existe una lesión preneoplásica que es la hiperplasia de células C. La determinación de la mutación del protooncogén RET permite el diagnóstico precoz en los familiares del paciente (véase el apartado dedicado a MEN-2 en el tema 9 de este manual) ▶ **MIR 22-23, 162; MIR 20-21, 179.**

Recuerda

- Debido a la presencia de formas familiares que pueden asociarse a feocromocitoma, siempre que se sospeche un carcinoma medular de tiroides, se debe realizar determinación de catecolaminas o metanefrinas en plasma u orina de 24 horas para descartarlo.

Diagnóstico

En la ecografía se suelen visualizar como nódulo sólido, hipoeoico, con calcificaciones, ausencia de halo circundante y aumento de la vascularización intranodular. En ocasiones se observan focos brillantes hiperecogénicos que se deben a depósitos de calcio alrededor de la sustancia amiloide (**Figura 3.22**).

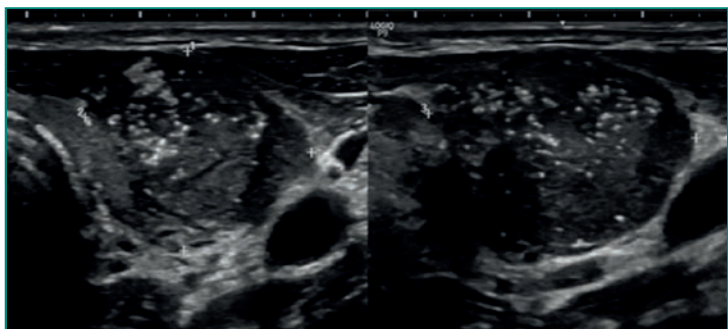


Figura 3.22. Nódulo sugestivo de CMT.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico se obtiene mediante punción-aspiración con aguja fina y determinación de calcitonina plasmática. Histológicamente, se caracteriza por acúmulos de células C junto con sustancia amiloide. La inmunohistoquímica refleja tinción para tiroglobulina negativa, y positividad para cromogranina A, calcitonina y CEA.

Calcitonina y CEA sirven de marcadores tumorales para predecir la extensión de la enfermedad al diagnóstico y planificar la cirugía. También es útil para detectar enfermedad residual después del tratamiento quirúrgico.

Es obligatorio hacer estudio genético en el cáncer medular de tiroides. Si el estudio genético es positivo, hay que descartar feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario. **Antes de la cirugía del CMT habitualmente se solicita estudio bioquímico para descartar feocromocitoma y no demorar la cirugía al resultado del estudio genético.**

Recuerda

- La presencia de tejido amiloide en una histología del tiroides siempre debe hacer pensar en carcinoma medular de tiroides, independientemente de que se describan papilas, acúmulos de células foliculares o focos de anaplasia.

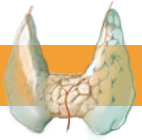
■ Tratamiento

El tratamiento de elección es la **cirugía (tiroidectomía total con linfadenectomía central profiláctica)**. La linfadenectomía lateral se realiza según ecografía y niveles de calcitonina prequirúrgicos. Antes de la cirugía se debe:

- **Descartar feocromocitoma** (determinación de catecolaminas y metanefrinas). El diagnóstico de feocromocitoma es concurrente con el MEN2A en el 35-73% de los casos y es la primera manifestación del síndrome en el 9-27%. No obstante, se suele diagnosticar sobre la tercera y cuarta década (lo habitual es que se diagnostique después del CMT) ▶ **MIR 14-15, 231.** Cuando el carcinoma medular se asocia con la presencia de feocromocitoma, primero hay que operar el feocromocitoma, y después, el carcinoma medular e hiperparatiroidismo.
- **Determinar niveles de calcitonina.** Los niveles preoperatorios de calcitonina son útiles para predecir la extensión de la enfermedad en este momento y planificar la cirugía.
- **Realizar estudios de extensión.** A diferencia del CDT debemos realizar pruebas si se sospechan lesiones a distancia. Siempre debemos realizar una eco cervical. Pueden hacerse otras pruebas como el TAC, RMN hepática o axial, gammagrafía ósea, octreoscan, PET, en función de la sospecha.

Las células C no concentran yodo ni presentan receptores para la TSH y, por tanto, el tratamiento con yodo radioactivo o la supresión de TSH con L-tiroxina resultan ineficaces en el caso del CMT.

En algunos pacientes nos encontraremos con una enfermedad cervical irreseccable. En estos casos, un tratamiento sistémico ha cobrado una gran relevancia en los últimos años y se han publicado algunos casos con tratamiento neoadyuvante es el **serpelcatinib (inhibidor selectivo del RET)**, previo al tratamiento quirúrgico.



Los ITK no selectivos de RET (multicinasas) como el **cabozantinib y vandetanib** son los dos fármacos de este subgrupo aprobados con la indicación de enfermedad progresiva y/o sintomática con enfermedad localmente avanzada no resecable o metastásica.

Recuerda

- Ante todo carcinoma medular de tiroides, es obligado el estudio genético de mutaciones en el gen RET (protooncogén).

■ Carcinoma anaplásico de tiroides

Representa menos del 5% de los cánceres tiroideos. Es un carcinoma indiferenciado, muy agresivo, con una supervivencia al año del 20%. Es una lesión de aparición tardía en la sexta-séptima décadas de la vida, y es más frecuente en mujeres.

Se caracteriza por ser una masa tiroidea de rápido crecimiento, dolorosa, con disfonía, disfagia y disnea. Es típica la parálisis de cuerda vocal, invasión esofágica y traqueal. Es de crecimiento muy rápido, invade y comprime estructuras vecinas y puede ulcerar la piel.

Para su diagnóstico normalmente se requiere biopsia quirúrgica (la PAAF solo es diagnóstica en el 60% de los casos). El diagnóstico de certeza es anatomopatológico con histopatología muy variable: inflamación crónica, gran proliferación celular ($Ki\ 67 > 30\%$), necrosis, mitosis atípicas, invasión de tejidos vecinos, linfática, vascular. Dado que puede confundirse con un linfoma o un sarcoma, es obligatorio hacer inmunohistoquímica, siendo esta positiva para tiroglobulina.

A pesar de la cirugía radical, el pronóstico es muy desfavorable, con una supervivencia de meses. La cirugía de elección es la tiroidectomía total con resección total del tumor. No se recomiendan resecciones radicales (laringe, esófago, tráquea...) por el mal pronóstico de la enfermedad. De forma neoadyuvante se pueden usar dabrafenib y trametinib junto con quimioterapia y radioterapia. Después de la cirugía se suele usar quimio y radioterapia. No es útil en su tratamiento el I-131, pues no lo concentra. Tampoco es útil el tratamiento supresor con levotiroxina.

Recuerda

- Al determinar las concentraciones de tiroglobulina en el seguimiento del CDT se deben evaluar conjuntamente los títulos de anticuerpos antitiroglobulina, pues su presencia puede dar lugar a falsos negativos en los niveles de tiroglobulina.

Recuerda

- La neoplasia maligna más frecuente y de mejor pronóstico de la glándula tiroidea es el carcinoma papilar de tiroides, que deriva de las células foliculares y junto con el carcinoma folicular constituyen lo que se conoce como carcinomas diferenciados de tiroides. El carcinoma papilar suele ser multifocal y presentar afectación linfática regional.
- El carcinoma folicular es más agresivo, su diagnóstico requiere demostrar infiltración vascular o capsular (es necesario el estudio de anatomía patológica de la pieza y no sólo la PAAF para diferenciarlo del adenoma folicular) y presenta diseminación hematógena, no linfática.

Casos clínicos

Una paciente de 37 años acude a nuestra consulta por palpitaciones, nerviosismo y pérdida de peso de 4 kg en el último mes. Niega dolor cervical anterior, sensación distérmica, exposición a contrastes yodados o toma de productos de herbolario. Su madre tiene hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto en tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Aporta una analítica con TSH 0,03 mUI/mL (0,35–4,78), T4 libre 1,83 ng/mL (0,8–1,5). ¿Cuál de las siguientes posibilidades le parece menos probable con esta presentación clínica?

- 1) Tirotoxicosis facticia.
- 2) Enfermedad de Graves-Basedow.
- 3) Tiroiditis de De Quervain.
- 4) Adenoma tóxico.

RC: 3

A la paciente reseñada, se le realiza un panel de anticuerpos anti-tiroideos, siendo anti-TPO, anti-Tg y TSI negativos, así como una gammagrafía tiroidea, cuyo resultado es hipocaptante. ¿Cuál de los diagnósticos le parece más probable?

- 1) Tirotoxicosis facticia.
- 2) Enfermedad de Graves-Basedow.
- 3) Tiroiditis de De Quervain.
- 4) Adenoma tóxico.

RC: 1

Un varón de 41 años acude a la consulta remitido de su médico de familia por haber hallado un bultoma cervical anterior izquierda detectado durante el afeitado hace 15 días. El bulto se desplaza con la deglución y tiene consistencia normal. Su médico de familia le ha solicitado unas pruebas de función tiroidea, que mostraron una TSH de 0,02 mUI/mL (0,35–4,78). Está visiblemente preocupado porque su madre fue operada de un carcinoma papilar de tiroides hace años. ¿Cuál es la siguiente prueba diagnóstica a solicitar?

- 1) PAAF ecoguiada urgente.
- 2) Tiroglobulina.
- 3) Calcitonina.
- 4) Gammagrafía tiroidea.

RC: 4

El paciente anterior acude a revisión con los resultados de la gammagrafía solicitada, que muestra hipercaptación difusa en istmo y lóbulo tiroideo derecho, compatible con enfermedad de Graves, con presencia de un gran nódulo frío ocupando el lado izquierdo. Aporta una ecografía que se realizó en la sanidad privada, que describe nódulo profundamente hipoe-cogénico de 4 cm en lóbulo tiroideo izquierdo con adenopatías ipsilaterales. Le aconsejaron realizar una PAAF, que informan como atipia folicular de significado incierto. ¿Cuál es la actitud más recomendable?

- 1) Vigilancia periódica con ecografía y cirugía si la lesión crece.
- 2) Valoración quirúrgica previa petición de PAAF.
- 3) Determinación de tiroglobulina junto con anticuerpos antitiroideos.
- 4) Solicitar un PET-TC para estudio de extensión.

RC: 2

Una mujer de 64 años con antecedentes de bocio multinodular normofuncionante de más de 10 años de evolución, y sin otros antecedentes patológicos de interés, consulta por disfagia progresiva de 6 meses de duración. Se solicita un estudio con bario en el que se observa compresión de la vía digestiva a nivel esofágico alto junto con desplazamiento posterior y lateral derecho del mismo por aparente lesión extraesofágica mediastínica superior. Ante la sospecha de bocio endotorácico, se solicita un TC torácica para valoración de mediastino superior en el que se observa bocio multinodular endotorácico que compromete la vía digestiva. El perfil tiroideo es normal. ¿Cuál sería la actitud terapéutica más adecuada en este caso?

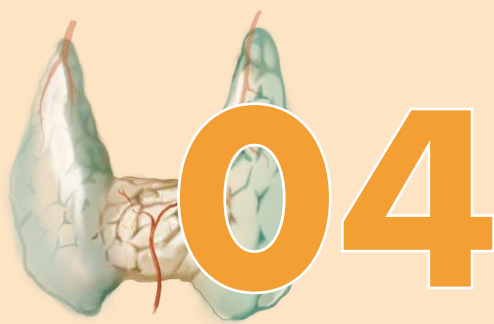
- 1) Tratamiento supresor con levotiroxina.
- 2) Hemitiroidectomía para liberación de vía digestiva.
- 3) Tiroidectomía.
- 4) Istmectomía.

RC: 3

Una mujer de 54 años con antecedentes personales de tiroiditis de Hashimoto sigue en tratamiento sustitutivo con 75 µg/día de levotiroxina. Refiere tumoración anterocervical con crecimiento progresivo no doloroso de un mes de evolución junto con disnea y estridor en decúbito. En el estudio de la tumoración se realiza un TC cervicotorácica que muestra un importante aumento de tamaño de glándula tiroidea que engloba completamente la tráquea sin nodularidad aparente, aunque sí con imágenes hipodensas compatibles con zonas quísticas. Esta imagen tiroidea conocida como "signo del donut" es característica de una neoplasia tiroidea:

- 1) Linfoma tiroideo.
- 2) Carcinoma papilar de tiroides.
- 3) Carcinoma medular de tiroides.
- 4) Carcinoma anaplásico de tiroides.

RC: 1



Enfermedades de las glándulas suprarrenales

Orientación MIR

Tema de importancia en el MIR. Destacan, sobre todo, los apartados de presentación clínica, diagnóstico y etiología del síndrome de Cushing, el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal, el tratamiento del feocromocitoma y el manejo de los incidentalomas suprarrenales. Para los apartados de hiperaldosteronismo e hiperandrogenismo suprarrenal, los casos clínicos seleccionados son un buen ejemplo de cara al MIR.

Preguntas MIR

- | | | |
|---|-------------------------------|------------------|
| ► MIR 21-22, 126; MIR 21-22, 171 | ► MIR 17-18, 7; MIR 17-18, 88 | ► MIR 14-15, 95 |
| ► MIR 20-21, 25; MIR 20-21, 161; MIR 20-21, 162 | ► MIR 16-17, 14 | ► MIR 13-14, 102 |
| ► MIR 18-19, 94 | ► MIR 15-16, 89 | ► MIR 12-13, 67 |

Conceptos clave

- ◉ Ante la sospecha de hipercortisolismo clínico (obesidad, estrías abdominales, fragilidad capilar, HTA, intolerancia a los hidratos de carbono), se debe solicitar alguna de las pruebas de cribado de síndrome de Cushing: cortisol libre urinario, supresión con 1 mg de dexametasona (prueba de Nugent) o cortisol salival nocturno.
- ◉ La causa más frecuente de síndrome de Cushing es la administración exógena de esteroides, que cursa con clínica de Cushing, pero con ACTH, cortisol libre urinario y cortisol suprimidos basalmente. La causa más frecuente del síndrome de Cushing endógeno es la causada por un tumor hipofisario productor de ACTH (habitualmente microadenoma) y se denomina enfermedad de Cushing.
- ◉ La presencia de ACTH suprimida en un paciente con síndrome de Cushing endógeno debe sugerir una causa suprarrenal (tumor o hiperplasia) y se debe realizar TC abdominal/suprarrenal.
- ◉ Los tumores agresivos que producen ACTH ectópica (p. ej., cáncer microcítico de pulmón) pueden no mostrar los síntomas y signos típicos del síndrome de Cushing.
- ◉ Características comunes de la insuficiencia suprarrenal primaria y central son astenia, anorexia, malestar general, artromialgias, alteraciones psiquiátricas e hiponatremia. Diferencias clínicas que orientan hacia una forma central son ausencia de hiperpigmentación y ausencia de hiperpotasemia.
- ◉ La prueba de estimulación con 250 µg de ACTH es la prueba con mayor sensibilidad para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria. Puede ser útil en la insuficiencia suprarrenal secundaria, siempre y cuando sea crónica.
- ◉ La hipoglucemia insulínica es la prueba con la mejor sensibilidad para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal central (secundaria o terciaria).
- ◉ La HTA es la manifestación más frecuente del feocromocitoma, siendo las crisis hipertensivas acompañadas de cefalea pulsátil, sudoración y palpitaciones la clínica típica.
- ◉ El diagnóstico bioquímico del feocromocitoma se establece con la determinación de metanefrinas en orina de 24 horas o plasma, y tras ello, se realiza el diagnóstico de localización con TC abdominal/suprarrenal.
- ◉ El tratamiento de elección del feocromocitoma es quirúrgico, pero se precisa preparación preoperatoria con fenoxibenzamina durante 10-14 días (para evitar crisis hipertensivas en la cirugía), β-bloqueantes tras el bloqueo α con fenoxibenzamina, dieta con sal y aporte de suero salino previo a la intervención.
- ◉ Ante un incidentaloma suprarrenal, la PAAF no permite diferenciar la enfermedad primaria benigna (adenoma suprarrenal) de la maligna (carcinoma suprarrenal).
- ◉ Los incidentalomas suprarrenales claramente no funcionantes y con características radiológicas de benignidad (< 4 cm, redondeado u ovalado, con bordes bien definidos, homogéneo y con bajo índice de atenuación en la TC) no precisan cirugía.
- ◉ La presencia de HTA e hipopotasemia debe hacer sospechar un hiperaldosteronismo primario que cursará con aldosterona elevada y renina baja. El diagnóstico puede precisar de la confirmación con una sobrecarga con suero salino que en estos pacientes no suprime la secreción de aldosterona.

4.1. Síndrome de Cushing

Se denomina **síndrome de Cushing (SC)** al conjunto de síntomas y signos que aparecen como consecuencia de una exposición excesiva de los tejidos a los glucocorticoides. Esta exposición excesiva puede deberse a un exceso de producción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal (Cushing endógeno) o a la administración mantenida de glucocorticoides (Cushing exógeno).

■ Etiología

Síndrome de Cushing exógeno (o iatrogénico)

La causa más frecuente del SC es la administración exógena (iatrogénica) de esteroides. Los pacientes presentan fenotipo Cushing (cara de luna llena, obesidad troncular, estrías, equimosis), los niveles de ACTH están suprimidos y su diagnóstico se realiza con una anamnesis detallada, confirmando la supresión del cortisol plasmático o urinario, salvo en el caso de ingesta de preparados de hidrocortisona o cortisona, que darán concentraciones elevadas.

Síndrome de Cushing endógeno

Comprende tres trastornos patogénicos distintos:

- **SC hipofisario o enfermedad de Cushing** (65-70%). Está causado por un tumor hipofisario (un microadenoma, en el 90% de los casos) que produce una cantidad elevada de ACTH. Los tumores son demostrables en aproximadamente el 70% de los pacientes.
- **SC suprarrenal** (15-20%). Está causado por un tumor suprarrenal (adenoma [75%], por carcinoma [25%]) o por hiperplasia nodular suprarrenal y se asocia característicamente con niveles de ACTH suprimidos. En la infancia, el origen suprarrenal es la causa más frecuente del síndrome de Cushing (65% de los casos) y, dentro de este, los carcinomas suprarrenales constituyen la etiología más frecuente.
- **SC ectópico** (15%). Surge de la producción autónoma de ACTH o CRH a partir de enfermedades tumorales extrahipofisarias, con niveles plasmáticos de ACTH elevados. Los más frecuentes son los carcinomas bronquiales de célula pequeña (50%) (en este caso los niveles de ACTH y de sus precursores suelen estar llamativamente elevados), seguidos de los tumores carcinoides bien diferenciados de pulmón o de cualquier otra localización (en este caso los niveles de ACTH son similares a los encontrados en la enfermedad de Cushing), los feocromocitomas y paragangliomas, tumores de timo, páncreas, carcinoma de pulmón de célula no pequeña y los carcinomas medulares de tiroides (Tabla 4.1).

TUMORES PRODUCTORES DE SECRECIÓN ECTÓPICA DE ACTH

Carcinoma microcítico de pulmón (hasta en el 50% de casos)

Tumores carcinoides:

- Pulmón
- Timo
- Intestino
- Páncreas
- Ovario

Tumores de los islotes pancreáticos

Carcinoma medular de tiroides

Feocromocitoma y tumores relacionados

Tabla 4.1. Tumores que producen secreción ectópica de ACTH (por orden de frecuencia).

Recomenda

- La enfermedad de Cushing, al igual que los prolactinomas en las mujeres en edad fértil, suele estar causada por microadenomas hipofisarios al diagnóstico inicial, debido a que en ambos la clínica es muy llamativa, y eso hace que se detecten precozmente.

■ Manifestaciones clínicas

Las características habituales del SC (Figura 4.1) incluyen:

- **Síntomas:** ganancia de peso (90%), irregularidad menstrual (85%), hirsutismo (80%), alteraciones psiquiátricas (60%) y debilidad muscular (30%).
- **Signos:** obesidad (97%), plétora facial (95%), facies de luna llena (90%), hipertensión (75%), estrías rojo-vinosas (60%) (Figura 4.2), miopatía proximal (60%), edemas en miembros inferiores (50%), hematomas (Figura 4.3), fragilidad capilar (40%) e hiperpigmentación (5%) ▶ MIR 16-17, 14.
- **Otras:** alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono (DM e intolerancia a los hidratos de carbono) (50%), osteoporosis (50%) y nefrolitiasis (15%).

De todas ellas, las características clínicas que presentan una mayor especificidad para el diagnóstico del SC son la plétora facial, la fragilidad capilar, la debilidad muscular o miopatía proximal, las estrías rojo-vinosas (> 1 cm) y, en los niños, la ganancia de peso con retraso en la velocidad de crecimiento.

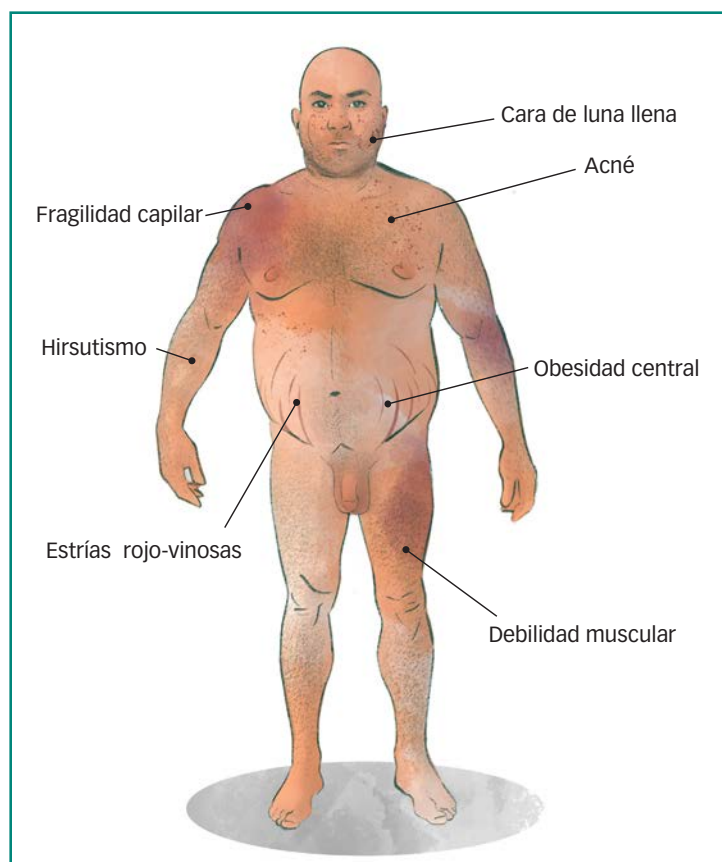


Figura 4.1. Clínica del síndrome de Cushing.

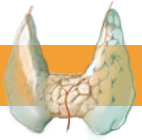


Figura 4.2. Estrías abdominales en el síndrome de Cushing

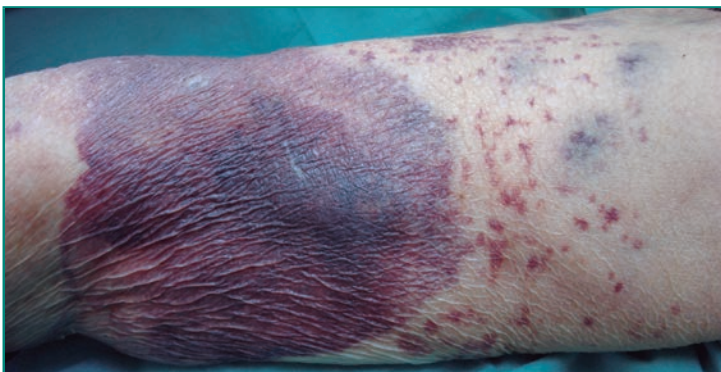


Figura 4.3. Hematomas espontáneos y ante mínimos traumatismos en paciente con síndrome de Cushing secundario a carcinoma suprarrenal

En los casos de SC ectópico por un tumor agresivo (microcítico de pulmón) los síntomas y signos típicos del SC no están presentes y las manifestaciones cardinales consisten en intolerancia a la glucosa, alcalosis hipopotasémica, miopatía proximal e hiperpigmentación cutánea (**Tabla 4.2**).

TUMORES AGRESIVOS	TUMORES NO AGRESIVOS
Ejemplo: microcítico de pulmón	Ejemplo: carcinoide bien diferenciado
Hiperpigmentación Alteraciones metabólicas: • Hiperglucemia • Alcalosis metabólica • Hipopotasemia	Fenotipo cushingoide (parecido a la clínica del Cushing hipofisario)

Tabla 4.2. Clínica del síndrome de Cushing ectópico.

La evidencia de virilización (hirsutismo, clitoromegalia, alopecia) es más habitual en el carcinoma suprarrenal (existe producción de andrógenos concomitantemente).

Recuerda

- El síndrome de Cushing debido a una liberación ectópica de ACTH por un tumor agresivo no suele presentar las manifestaciones típicas del síndrome y, en cambio, suele reconocerse principalmente por las manifestaciones metabólicas del exceso de glucocorticoides (hiperglucemia, hipopotasemia, alcalosis metabólica), además de miopatía proximal e hiperpigmentación en un paciente que impresiona de patología neoplásica (fumador, astenia, pérdida de peso).

Datos de laboratorio

En el SC endógeno los niveles de cortisol aumentan de forma variable en plasma y orina, mientras en el SC exógeno los niveles de cortisol se encuentran suprimidos con la excepción del paciente en tratamiento con hidrocortisona o cortisona (el laboratorio los detectará como cortisol, el resto de glucocorticoides sintéticos no son detectados como cortisol de forma habitual). En el carcinoma suprarrenal es frecuente la elevación de andrógenos, fundamentalmente el sulfato de DHEA (DHEA-S) y de otros precursores de la esteroidogénesis en plasma.

Es frecuente la leucocitosis con neutrofilia y eosinopenia; también la hiperglucemia o diabetes franca. Puede haber hipopotasemia y alcalosis metabólica con hipocloremia debido a que los glucocorticoides en dosis suprafisiológicas estimulan el receptor de los mineralocorticoides. La presencia de hipopotasemia es muy frecuente en el SC de origen ectópico agresivo (90%) y en el SC asociado a carcinoma suprarrenal (en ambos casos los niveles de cortisol están mucho más elevados que en el resto de causas) y es poco habitual (10%) en la enfermedad de Cushing.

Diagnóstico

El proceso diagnóstico está dividido en dos etapas:

- Diagnóstico bioquímico del SC.** Confirmación de la existencia del hipercortisolismo patológico.
- Diagnóstico etiológico y de localización.**

Diagnóstico bioquímico

Sea cual fuere la causa del exceso de producción de cortisol, siempre se encontrará una **excreción aumentada de cortisol**, la **abolición de su ritmo circadiano** y una **ausencia de la inhibición de la secreción de cortisol con dosis bajas de glucocorticoides** (**Figura 4.4**).

Pruebas de primera línea

Las pruebas de primera línea son las siguientes:

- Cortisolemia 24 horas** (excreción de cortisol libre en orina de 24 horas) **MIR 12-13, 67**. Se deben obtener dos muestras en días diferentes. Se considera claramente positiva cuando los niveles exceden tres veces los rangos de normalidad, que varían, según los laboratorios, entre 100-140 µg/día. Los resultados fuera de los rangos normales, pero que no llegan a triplicar los valores normales, pueden verse en situaciones fisiológicas o en el seudocushing (**Tabla 4.3**). Esta prueba no se debe emplear en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 mL/min).

CONDICIONES ASOCIADAS A HIPERCORTISOLEMIA EN AUSENCIA DE SÍNDROME DE CUSHING (PSEUDOCUSHING)

Con síntomas superponibles al síndrome de Cushing:

- Embarazo
- Depresión
- Alcoholismo
- Obesidad mórbida
- Diabetes mal controlada

Sin ningún síntoma superponible al síndrome de Cushing:

- Estrés (hospitalización, cirugía, etc.)
- Malnutrición, anorexia
- Ejercicio intenso

Tabla 4.3. Condiciones asociadas a seudocushing.

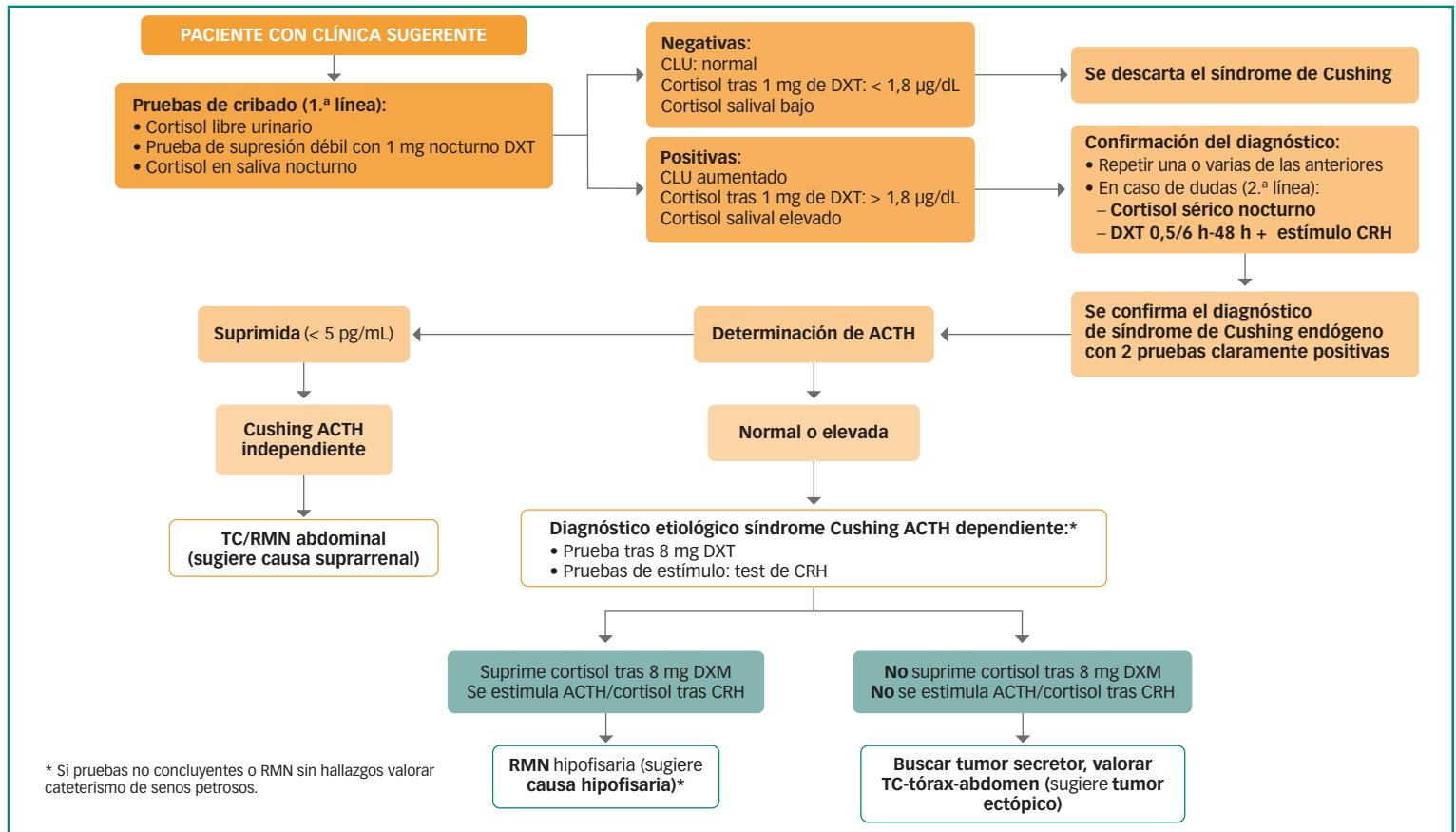


Figura 4.4. Diagnóstico bioquímico del síndrome de Cushing.

- Pruebas de supresión con dosis bajas de dexametasona (DXM).** Supresión nocturna con 1 mg DXM o test de Nugent, y prueba larga de supresión débil o test clásico de 2 mg DXM de Liddle débil. En el primer caso se administra 1 mg de DXM entre las 23 y 24 horas del día anterior y se realiza una determinación del cortisol plasmático a la mañana siguiente en ayunas (entre las 08:00 y 09:00 am). La falta de supresión por debajo de un límite (< 1,8 µg/dL) hace esta prueba positiva. Esta prueba es de elección en el estudio inicial de los incidentalomas suprarrenales y en caso de insuficiencia renal. La prueba larga (en desuso) consiste en la administración de 0,5 mg de DXM cada 6 horas durante 2 días con la determinación de cortisol entre las 2 y 6 horas de la última administración de DXM. Se utiliza el mismo punto de corte que en el test de Nugent.
- Cortisol en saliva nocturno.** Consiste en la determinación del cortisol libre en saliva entre las 23 y 24 horas y se debe determinar al menos en 2 días diferentes. Las cifras elevadas de cortisol reflejan la pérdida del ritmo circadiano en los pacientes con SC.

Se considera diagnóstico cuando dos test de primera línea son anómalos. Si la sospecha clínica es baja se recomienda realizar solo una prueba. En caso de que la sospecha sea alta, se realizarán dos test. No se deben realizar en situaciones de estrés o enfermedad aguda.

Pruebas de segunda línea

En los pacientes con pruebas negativas y alta posibilidad de SC (clínica sugerente e incidentaloma suprarrenal), se recurre a la realización de pruebas de segunda línea. También se acude a ellas cuando existen resultados equívocos con las anteriores.

- Cortisol sérico nocturno.** Fisiológicamente, el cortisol plasmático entre las 23 y 24 horas se encuentra suprimido. La comprobación de este hecho descarta el SC y la falta de supresión lo diagnosticaría. Es útil en pacientes con pruebas de supresión con DXM positivas y resultados normales en las determinaciones de cortisol libre urinario.
- Prueba combinada de supresión con 2 mg DXM + estímulo con CRH.** Determinación de cortisol tras la administración de CRH a las 2 horas del test de Liddle clásico. Es útil para descartar pseudocushing. Estos pacientes suelen tener test de primera línea alterados, pero presentan alguna situación clínica característica (Tabla 4.3). Los pacientes con pseudocushing mantienen niveles de cortisol suprimidos mientras que aquellos con SC experimentan una elevación de la concentración plasmática de cortisol y ACTH tras la administración de CRH.

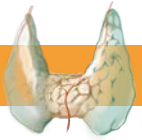
Diagnóstico etiológico

Es un proceso complicado por la falta de especificidad de las pruebas utilizadas y por los cambios espontáneos de la secreción hormonal (hormonogénesis periódica).

Medición de ACTH

La medición de ACTH debe ser el primer paso en todos los casos, para proceder a la separación entre el SC ACTH-dependiente (central o ectópico) y el SC ACTH-independiente (suprarrenal) ► MIR 20-21, 162.

Si la ACTH es < 5 pg/mL, es ACTH-independiente y directamente se procede a realizar una prueba de imagen suprarrenal. Si es > 20 pg/mL, es ACTH-dependiente y deberemos hacer las pruebas que se muestran a continuación.



Ante resultados intermedios (5-20 pg/mL) lo más probable es que se trate de un SC ACTH-dependiente, por lo que se debe proceder a la realización de las pruebas que se citan a continuación.

A. Test de 8 DXM de Liddle fuerte (test largo de supresión fuerte)

Es útil en el estudio del paciente con SC ACTH-dependiente.

Se realiza con DXT 2 mg/6 h durante 48 h (8 mg/día durante 2 días, midiendo la respuesta del cortisol en sangre y orina de 24 horas) o con dosis única nocturna de 8 mg (midiendo la respuesta en sangre el día siguiente).

El cortisol en orina o plasma se reduce (suprime) más de un 50% respecto al valor basal en los pacientes con enfermedad hipofisaria (en los microadenomas puede haber una reducción de hasta el 90% respecto al basal).

Los tumores productores de ACTH ectópica no suprimen, aunque existen excepciones, como es el caso de algunos carcinoides bronquiales.

B. Test de CRH

También útil en el estudio del paciente con SC ACTH-dependiente. Se realiza administrando CRH intravenosa y determinando la ACTH y el cortisol posteriormente.

Una respuesta positiva a CRH (aumento de ACTH y cortisol un 50%) ocurre en la mayoría de los pacientes con tumor hipofisario productor de ACTH (enfermedad de Cushing por macroadenoma o microadenoma).

Un 10% de los pacientes con enfermedad de Cushing no responden al test y algunos tumores carcinoides también tienen una respuesta positiva.

● Pruebas de imagen

Si se sospecha síndrome Cushing ACTH-independiente:

- **TC de corte fino.** De elección en caso de Cushing ACTH-independiente para la valoración de las glándulas suprarrenales.
- **RMN abdominal.** En casos de Cushing adrenal puede aportar información adicional en caso de sospecha de malignidad.

Si se sospecha síndrome de Cushing hipofisario:

- **RMN selar con gadolinio.** De elección para la detección de tumores hipofisarios. De todas formas, es preciso recordar que hasta un 10% de personas sanas tienen incidentalomas hipofisarios, es decir, tumores no funcionantes que no son responsables de patología alguna. Precisamente por ello, el diagnóstico bioquímico y diferencial funcional debe realizarse siempre previamente a las pruebas de imagen.

Si se sospecha síndrome Cushing ectópico:

- **TC toracoabdominal.**
- **OctreoScan.** Se realiza mediante imagen gammagráfica tras la inyección de pentetreótida marcada con un radiotrazador (In-111) y se basa en que muchos tumores ectópicos que producen ACTH expresan receptores para somatostatina.
- **PET.**

Recuerda

- Algunos tumores carcinoides causantes de síndrome de Cushing dependiente de ACTH responden a las pruebas de supresión y de estimulación igual que los microadenomas hipofisarios. Por ello, si no existe una clara imagen hipofisaria en un Cushing ACTH-dependiente o las pruebas de supresión y estímulo con CRH no son definitivas, y se debe realizar un cateterismo de los senos petrosos.

● Cateterismo de los senos petrosos inferiores

Ante resultados discordantes en los casos de SC ACTH-dependiente, deberemos realizar el CSPI. Se fundamenta en la comparación de los niveles de ACTH en los senos petrosos, que recogen el drenaje venoso de la hipófisis, con los niveles de ACTH en una vena periférica.

Una relación central/periférica > 2:1 entre las concentraciones basales de ACTH indica un origen hipofisario. La relación central/periférica > 3:1 tras la administración de CRH indica un origen hipofisario con un valor predictivo cercano al 100%. La realización de venografía durante el cateterismo y la determinación de PRL pueden ser útil para garantizar una correcta cateterización (Figura 4.5).

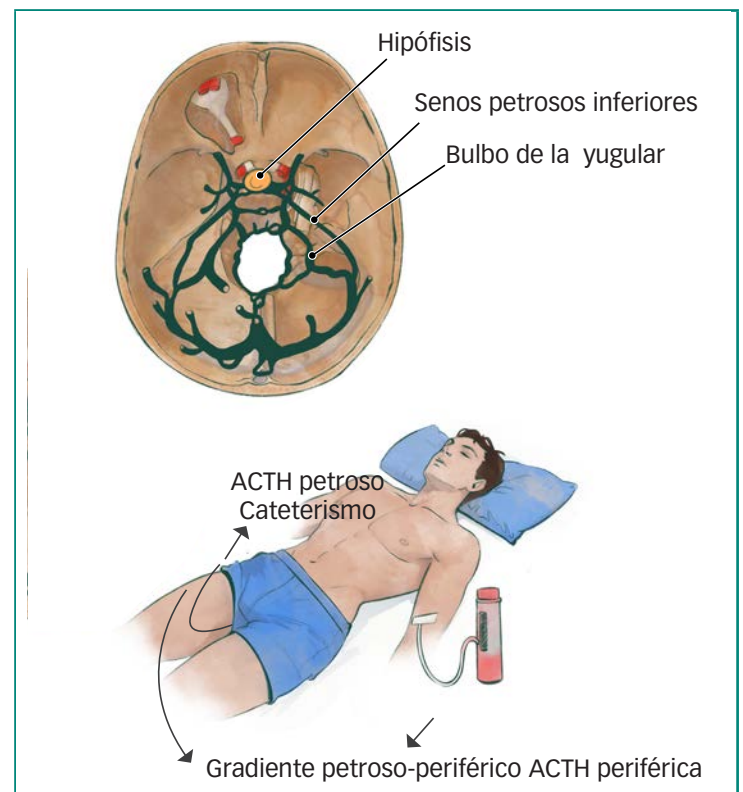


Figura 4.5. Cateterismo de los senos petrosos inferiores.

Las indicaciones para realizar CPSI son las siguientes: pruebas bioquímicas sugerentes de enfermedad hipofisaria y RMN selar sin hallazgos o tumor < 6 mm (posibilidad de incidentaloma hipofisario) o en caso de RMN hipofisaria positiva con pruebas bioquímicas sugerentes de tumor ectópico, se debe realizar el CSPI.

■ Tratamiento

El tratamiento de elección del SC, en la mayor parte de los casos, es la cirugía. Si el paciente no es operable, se pueden emplear otros tratamientos de segunda línea. El papel fundamental del tratamiento médico es el control del hipercortisolismo, bien preoperatorio, bien tras la cirugía fallida, hasta que otros tratamientos (como la radioterapia) sean eficaces.

Tratamiento quirúrgico

La **cirugía transesfenoidal** es el procedimiento de elección en la enfermedad de Cushing ► **MIR 17-18, 88**. Si no se puede identificar el tumor, se hará una hemihipofisectomía del lado de la hipófisis donde hubiera demostrado gradiente el CSPI. La remisión se consigue en del 73-76% de los microadenomas y en el 43% los macroadenomas en series de adulto.

En el SC ACTH-dependiente, cuando no se puede realizar una cirugía específica, esta ha fallado o se desarrollan efectos secundarios a los fármacos que controlan el hipercortisolismo, se puede plantear la realización de una **suprarrenalectomía bilateral**. En estos casos existe riesgo de aparición del síndrome de Nelson (si no hubiéramos detectado bien un tumor hipofisario productor de ACTH), que consiste en la aparición de un tumor hipofisario con comportamiento clínico agresivo, junto con niveles altos de ACTH, que cursa con hiperpigmentación progresiva y que aparece varios meses e incluso años tras la suprarrenalectomía bilateral.

La **resección de la suprarrenal** afectada es el procedimiento de elección del SC ACTH-independiente. En los tumores ectópicos secretores de ACTH, la **cirugía** es el tratamiento de elección. Si existe enfermedad metastásica significativa o no se puede localizar el origen del tumor tras 6 meses de intensa investigación, será de elección el tratamiento médico o la suprarrenalectomía bilateral.

Radioterapia hipofisaria

La **radioterapia (RT) hipofisaria** es un tratamiento de segunda línea de la EC que se reserva para casos con persistencia o recidiva de la enfermedad después de la cirugía o con contraindicación para la misma. El control de la hipersecreción hormonal es más rápido y tiene lugar en un porcentaje mayor de casos que en otros tipos de adenomas hipofisarios funcionantes.

Se puede emplear la **radioterapia convencional**, la **radiocirugía (gamma-knife)** o la **radioterapia fraccionada estereotáctica** (puede combinar beneficios de ambas). La RT convencional logra la remisión de la enfermedad (definida como normalización de los niveles de CLU) en el 80% de los pacientes adultos, generalmente en los dos años siguientes al tratamiento, aunque puede demorarse hasta cinco años. En niños y adolescentes se consigue la remisión en prácticamente el 100% de los casos.

La RT previene el crecimiento tumoral en más del 95% de los casos y disminuye el riesgo de crecimiento tumoral (síndrome de Nelson) tras adrenalectomía bilateral.

Como en otros adenomas hipofisarios, el efecto adverso más frecuente de la RT cuando se usa para el tratamiento de la EC es el hipopituitarismo. Tras la RT convencional se evidencia la aparición de alguna deficiencia hormonal en más del 50% de los casos con seguimiento a largo plazo.

Otros efectos adversos, resultantes de la irradiación del sistema nervioso central (SNC), se presentan con frecuencia muy baja. Entre el 1% y el 2% de los pacientes sometidos a RT convencional por adenomas hipofisarios presentan segundos tumores en el SNC (gliomas, meningiomas o sarcomas) tras una media de 15 años de seguimiento. La incidencia de enfermedad cerebrovascular en pacientes con adenomas hipofisarios irradiados es hasta cuatro veces superior a la de la población general.

Tratamiento médico

● Fármacos inhibidores de la secreción de ACTH en la enfermedad de Cushing

Los fármacos inhibidores de la secreción de ACTH en la enfermedad de Cushing (EC) son los siguientes:

- **Cabergolina.** Tiene utilidad en el tratamiento de la EC, puesto que la mayoría de los adenomas corticotropos expresan el receptor D2 de dopamina. Se emplea a dosis más altas que las utilizadas en el tratamiento del prolactinoma y consigue normalizar los niveles de CLU en el 40% de los pacientes de los sujetos con SC leve-moderado (con media de dosis de 3 mg/semana). Está indicada en pacientes con concentraciones de CLU no muy elevadas (aproximadamente 1,5 límite superior de normalidad), con síntomas leves o moderados, y que no requieran tratamiento prolongado dado que la probabilidad del fenómeno de escape se incrementa con el tiempo de tratamiento.
- **Análogos de somatostatina (ASS).**
La **pasireótida** es un ASS de segunda generación que tiene una afinidad para el SSTR5 claramente mayor que los ASS de primera generación, lo que explica su mayor eficacia en la EC. En casos de persistencia o recidiva de la enfermedad, el tratamiento con pasireótida de liberación prolongada normaliza los niveles de CLU en el 60% de los pacientes y reduce el volumen del resto adenomatoso en el 30-40% de los casos.

● Inhibidores de la estereoidogénesis suprarrenal

Son fármacos que actúan inhibiendo la síntesis de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales y, por tanto, son de utilidad en el hipercortisolismo de cualquier origen. En la EC tienen un importante papel, ya que su efectividad es claramente superior a la de los inhibidores de la secreción de ACTH. Se utilizan, sobre todo, para mejorar la situación clínica de los pacientes antes de someterse a cirugía, para disminuir las comorbilidades perioperatorias y para el control del hipercortisolismo mientras se espera al efecto de la RT.

Se debe emplear una dosis que logre normalizar los niveles de CLU sin inducir insuficiencia suprarrenal. Sus lugares de actuación se detallan en la **Figura 4.6**.

Los principales inhibidores de la estereoidogénesis suprarrenal son:

- **Ketoconazol.** Es un derivado imidazólico, inicialmente desarrollado como antifúngico. Controla el exceso de cortisol inhibiendo varias enzimas que participan en la estereoidogénesis (17,20-liasa, 11-beta-hidroxi-lasa y 17-alfa-hidroxi-lasa).
La hepatotoxicidad es su efecto adverso más característico: se observan elevaciones discretas de las transaminasas en un 5-15% de los pacientes y fallo hepático grave en casos muy raros, por lo que se recomienda monitorizar la función hepática al mes de iniciar el tratamiento y tras cada incremento de dosis ► **MIR 13-14, 102**.

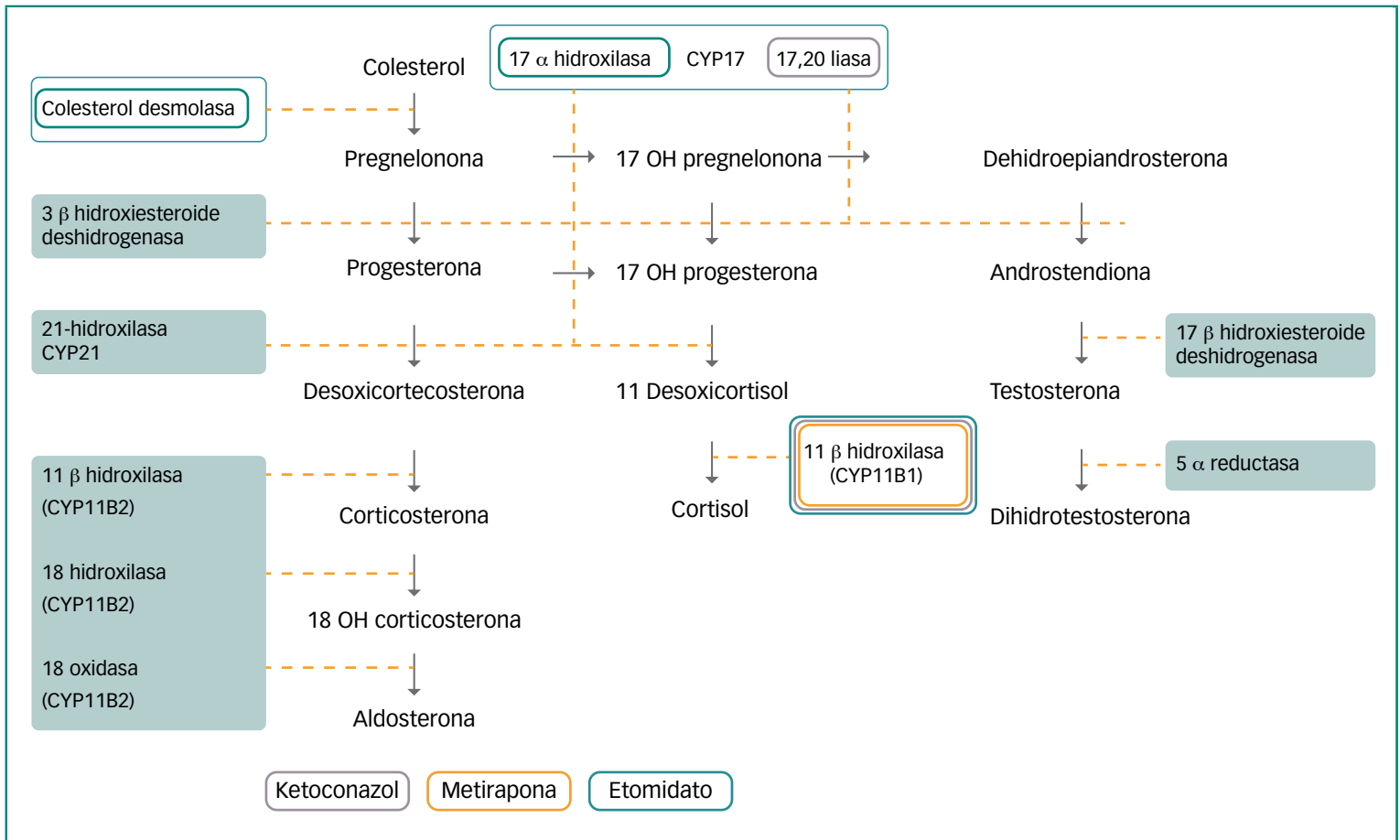
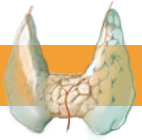


Figura 4.6. Lugares de acción de los inhibidores de las esteroidogénesis.

- **Metirapona.** Actúa inhibiendo la 11 β -hidroxilasa. Normaliza los valores de CLU en el 70-80% de los pacientes. El descenso del cortisol es más rápido que con ketoconazol, por lo que es de elección en pacientes muy sintomáticos o con complicaciones serias derivadas de un hipercortisolismo grave. Asimismo, es de elección en pacientes con antecedentes de hepatotoxicidad con el ketoconazol o que presenten hipertransaminasemia. Sus efectos secundarios más frecuentes derivan de un aumento de la secreción de andrógenos y mineralocorticoides inducido por los niveles elevados de ACTH: hirsutismo, acné, incremento de presión arterial, hipopotasemia y edemas. Es recomendable vigilar estrechamente los valores de potasio.
- **Osilodrostat.** Al igual que la metirapona, inhibe la 11 β -hidroxilasa, pero a diferencia de aquella también inhibe la aldosterona sintasa. Respecto a la metirapona, tiene una eficacia algo mayor y una vida media más larga, lo que permite fraccionar la dosis en solo dos tomas diarias. Su efecto inhibitorio sobre la síntesis de aldosterona evitaría el incremento de la presión arterial y la aparición de hipopotasemia que resultan de la inhibición de la 11 β -hidroxilasa. Recientemente se ha aprobado su uso en pacientes donde hayan fracasado otros fármacos o exista contraindicación para su utilización.
- **Mitotano.** Inhibe varias enzimas de la cascada de la esteroidogénesis y, además, tiene efectos citotóxicos sobre la corteza adrenal. Se utiliza fundamentalmente en el tratamiento del carcinoma suprarrenal.
- **Etomidato.** Es un anestésico no opiáceo, derivado imidazólico, de administración intravenosa. A dosis no hipnóticas suprime la síntesis adrenal de cortisol por inhibición reversible de las enzimas 11 β -hidroxilasa y 17-alfa-hidroxilasa. Su inicio de acción es muy rápido, de modo que

induce una drástica reducción del cortisol circulante en pocas horas. Su uso se limita a situaciones de riesgo vital, en las que el control de los niveles de cortisol es urgente (crisis hipertensivas refractarias, psicosis o infecciones oportunistas), o en situaciones no urgentes cuando sea imposible usar la vía digestiva. Por su capacidad de sedación y depresión respiratoria se administra en unidades de cuidados intensivos con el paciente monitorizado.

● Bloqueantes del receptor de glucocorticoides

La **mifepristona** es un antagonista no selectivo del receptor de progesterona que, en dosis elevadas, bloquea el receptor de glucocorticoides, reduciendo los efectos del hipercortisolismo.

4.2. Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal (IS) puede tener las siguientes causas:

- Enfermedad suprarrenal que destruya más del 90% de la corteza (enfermedad de Addison).
- Enfermedad hipotalámica o hipofisaria que ocasione un déficit de ACTH o CRH (aislado o dentro de un hipopituitarismo, véase el tema 2).
- Supresión prolongada del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por la administración exógena de esteroides o por la producción endógena de esteroides. La IS se manifestaría en caso de suspensión brusca del tratamiento con corticoides o tras la resolución quirúrgica del hipercortisolismo endógeno ▶ **MIR 20-21, 161.**

Etiología

En la **Tabla 4.4** se resume la etiología de la insuficiencia suprarrenal:

PRIMARIA	Adrenalitis autoinmunitaria	- Insuficiencia suprarrenal aislada - Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1 - Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 2
	Adrenalitis infecciosa	- Tuberculosis - Infección fúngica diseminada: histoplasmosis y paracoccidioidomicosis - VIH/SIDA - Sífilis - Tripanosomiasis
		- Enfermedad metastásica: pulmón, mama, melanoma, estómago, colon o linfoma - Infarto o hemorragia adrenal bilateral (anticoagulantes, síndrome antifosfolípido, síndrome Waterhouse-Friderichsen) - Fármacos: ketoconazol, rifampicina, fenitoína, barbitúricos, acetato de megestrol, aminoglutetímida, etomidato, metopirona, suramina, mitotano - Otras: adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatía, hipoplasia adrenal congénita, déficit familiar de glucocorticoides, resistencia familiar a los glucocorticoides, defectos del metabolismo del colesterol
CENTRAL	Secundaria	- Panhipopituitarismo: tumores hipotálamo-hipofisarios y su tratamiento (cirugía/radioterapia), enfermedades infiltrativas e infecciosas, apoplejía hipofisaria, síndrome de Sheehan, metástasis hipofisarias, traumatismos craneales - Déficits congénitos de varias hormonas hipofisarias: mutaciones en PROP-1 y otros factores de transcripción - Déficits aislados de ACTH: autoinmunitarios, mutaciones en el gen POMC y TPIT - Fármacos: acetato de megestrol, opiodes
	Terciaria	- Suspensión brusca de la administración crónica de glucocorticoides - Curación del síndrome de Cushing - Afectación hipotalámica por tumores, infecciones, enfermedades infiltrativas, radioterapia - Síndrome de Prader-Willi (raramente)

Tabla 4.4. Etiología de la insuficiencia suprarrenal

Actualmente, la causa más frecuente de IS primaria en nuestro medio es la adrenalitis autoinmunitaria (> 70% de los casos). Estos pacientes presentan anticuerpos antisuprarrenales (anti-21-hidroxilasa) hasta en el 75% de los casos y también pueden tener anticuerpos antitiroideos y antigonaes, entre otros.

Puede aparecer sola o asociada a otras endocrinopatías, en el llamado síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 2 o síndrome de Schmidt; o a candidiasis mucocutánea e hipoparatiroidismo en el síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1 (**Figura 4.7**). La presencia de calcificaciones en las glándulas suprarrenales sugiere tuberculosis (causa más frecuente a nivel mundial). En los pacientes con sida, puede existir IS primaria crónica por afectación glandular por citomegalovirus, *Mycobacterium avium intracellulare*, criptococo y sarcoma de Kaposi.



Figura 4.7. Adrenalitis autoinmunitaria asociada a vitiligo.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas (**Figura 4.8**) aparecen de forma gradual e insidiosa.

Los síntomas “comunes” de la IS primaria y secundaria incluyen astenia y debilidad progresiva, hipoglucemia, pérdida de peso y molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos).

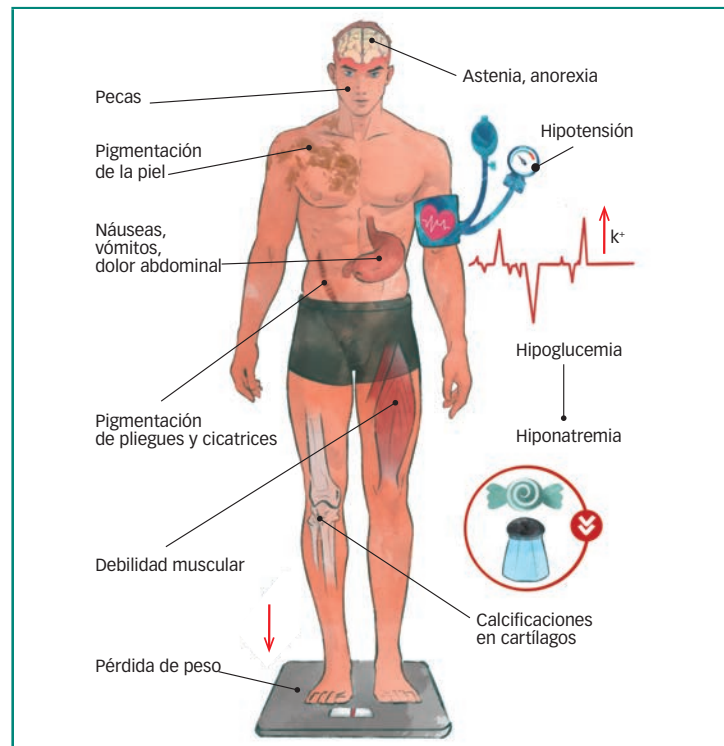


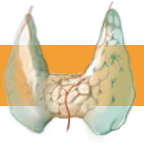
Figura 4.8. Clínica de la insuficiencia suprarrenal.

Es característico de la enfermedad primaria y no ocurre en la secundaria (**Tabla 4.5**):

- La pérdida del tejido secretor de mineralocorticoides ocasiona hipoadosteronismo con hiperpotasemia, avidez por la sal, hipotensión ortostática y acidosis metabólica leve.
- Aumento compensatorio de la síntesis de ACTH y sus péptidos, dando lugar a la hiperpigmentación mucocutánea característica.
- Puede existir pérdida del vello axilar y pubiano en la mujer por disminución de la secreción de andrógenos suprarrenales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL (PRIMARIA Y CENTRAL)	
Astenia y debilidad progresiva	
Tendencia a la hipoglucemia	
Pérdida de peso e hiporexia	
Molestias digestivas (náuseas, vómitos y dolor abdominal)	
Insuficiencia suprarrenal primaria (fallan las glándulas suprarrenales)	Insuficiencia suprarrenal central (falla la hipófisis)
Hiperpotasemia y acidosis metabólica (déficit mineralocorticoideo)	Ausencia de hiperpotasemia y acidosis metabólica (aldosterona normal)
Hiperpigmentación	Ausencia de hiperpigmentación
Patologías autoinmunes asociadas (diabetes tipo 1, patología tiroidea autoinmune, vitiligo, anemia perniciosa, etc.).	Pueden asociar déficits hormonales de otros ejes hipofisarios dependiendo de la etiología de la misma
Prueba más sensible para el diagnóstico: Test de estímulo con ACTH i.v.	Prueba más sensible para el diagnóstico: hipoglucemia insulínica

Tabla 4.5. Resumen de diferencias y similitudes entre la insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria.



■ Insuficiencia suprarrenal aguda. Crisis suprarrenal

La causa más frecuente de crisis adrenal es la suspensión brusca de un tratamiento con corticoides prolongado. Cualquiera de las formas de IS crónica puede evolucionar hacia una crisis adrenal en una situación de estrés (enfermedad grave, cirugía, sepsis, traumatismo).

En otras ocasiones, está producida por la destrucción hemorrágica de las glándulas suprarrenales (en los niños, septicemia por *Pseudomonas* y meningococemia [síndrome de Waterhouse-Friderichsen]; en adultos, tratamiento anticoagulante).

La manifestación clínica predominante es el *shock*, aunque pueden existir síntomas inespecíficos como anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, debilidad, letargia, fiebre, confusión o coma.

Los pacientes con IS de larga evolución pueden estar hiperpigmentados (en aquellos con IS primaria) y presentar pérdida de peso, alteraciones hidroelectrolíticas y otras manifestaciones de la IS crónica.

■ Datos de laboratorio

Hiponatremia y, en el caso de ser primaria, también hiperpotasemia y acidosis metabólica. El 10-20% presentan hipercalcemia de causa poco clara.

Es frecuente la hipoglucemia, sobre todo en la IS secundaria (coexiste déficit de cortisol y GH). Se observan anemia normocítica, linfocitosis y eosinofilia.

Recordar

- La presencia de hiponatremia no permite orientar el diagnóstico hacia una causa primaria o central, a diferencia de lo que ocurre con la hiperpotasemia y la acidosis metabólica, que siempre orientan hacia la insuficiencia suprarrenal primaria (déficit de cortisol y aldosterona).

■ Diagnóstico

Valores de cortisol plasmático basal $< 3 \mu\text{g/dL}$ son diagnósticos. Sin embargo, los valores de cortisol basal pueden solaparse con los valores normales (no tiene una adecuada sensibilidad diagnóstica). Por ello, puede ser necesario realizar una prueba de estimulación para el diagnóstico (Figura 4.9) ▶ MIR 14-15, 95. Es importante conocer que la aproximación diagnóstica puede ser distinta según se hable de IS primaria o secundaria. Además del contexto clínico, los niveles de ACTH pueden indicar si la IS es primaria (muy elevados) o central.

Diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal primaria

En la enfermedad de Addison existe una destrucción de todas las zonas de la corteza suprarrenal. Los test diagnósticos son:

- Cortisol plasmático basal.** Se procede a la medición del cortisol plasmático basal entre las 08:00 y las 09:00 horas en 2 días diferentes. Si es $< 3 \mu\text{g/dL}$, se procede al diagnóstico de IS. Si es $> 18 \mu\text{g/dL}$, se excluye la IS. Con valores intermedios, es preciso realizar un test de estimulación.
- Prueba de estimulación con $250 \mu\text{g}$ de ACTH.** La respuesta es normal cuando el cortisol plasmático, a los 30-60 minutos, se eleva por encima de $18 \mu\text{g/dL}$ ▶ MIR 21-22, 171.

Es la prueba de referencia o *gold standard* en la IS primaria. Puede diagnosticar aquellas IS primarias con niveles de cortisol basal no diagnósticos, por lo que es más sensible. También hay una ausencia de elevación de la aldosterona en los pacientes con IS primaria.

Diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria

Las pruebas diagnósticas son:

- Cortisol plasmático basal.** Igual interpretación que en la IS primaria.
- Hipoglucemia insulínica.** Es la prueba de referencia para valorar la IS secundaria. Se administra insulina para conseguir una glucemia de 35 mg/dL o menos. Un cortisol $> 20 \mu\text{g/dL}$ descarta IS secundaria. Esta prueba estará contraindicada en sujetos con cardiopatía isquémica, epilepsia o enfermedad cerebrovascular.
- Prueba de estimulación con ACTH.** No tiene utilidad realizarla antes de cuatro meses tras una cirugía hipofisaria o nueve meses tras radio-

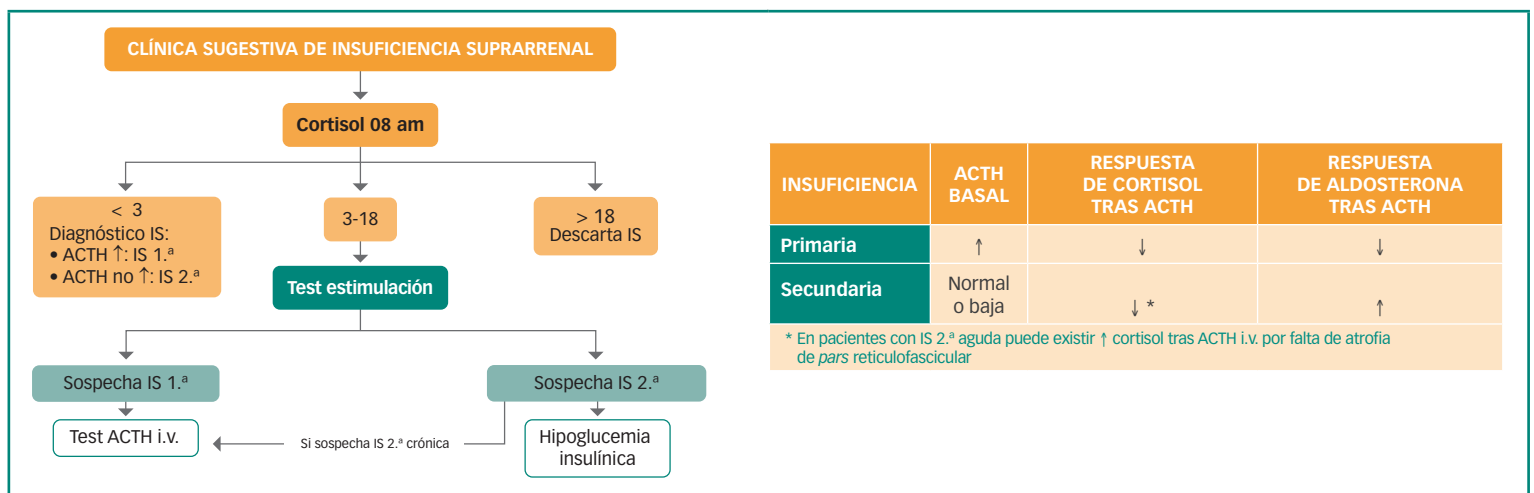


Figura 4.9. Diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal.

terapia hipofisaria para valorar una posible IS central, ya que la ausencia de atrofia total de la *pars* reticulofascicular suprarrenal por la falta de estímulo por ACTH puede dar lugar a falsos negativos (la respuesta de cortisol sería normal aunque exista déficit de ACTH).

En la IS secundaria el cortisol no responde, pero la aldosterona muestra una respuesta normal (elevación > 5 ng/dL tras la ACTH), ya que la *pars* glomerular de la suprarrenal no está atrofiada.

Recuerda

- Aquellos pacientes que han recibido dosis suprafisiológicas de esteroides durante un tiempo prolongado precisan administración de esteroides de manera profiláctica en caso de patología aguda, debido a la posibilidad de un mal funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Para valorar si el eje está recuperado tras un tratamiento prolongado con corticoides, se debe realizar una prueba de estímulo con ACTH; aun siendo esta normal y aunque en este momento se pueden suspender los glucocorticoides, dichos pacientes pueden volver a precisar dosis suplementarias de los mismos hasta un año después ante un estrés importante.

Diagnóstico etiológico de la insuficiencia suprarrenal primaria

Para el diagnóstico etiológico de la insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) destacan los siguientes estudios:

- **Estudio de inmunidad.** Son marcadores de ISP autoinmune los anticuerpos frente al córtex adrenal (ACA) y los anticuerpos frente a la enzima 21- hidroxilasa (anticuerpos anti-21OH). La sensibilidad diagnóstica de los anticuerpos anti-21OH es superior a la de los ACA. La prevalencia de ambos anticuerpos es máxima al inicio de la enfermedad y disminuye con el tiempo.
- **Estudios radiológicos.** La infección tuberculosa (TBC) es la segunda causa más frecuente de ISP, por lo que, en ausencia de autoinmunidad

frente al córtex adrenal, se deberá investigar una posible afección TBC. La TC o la RMN se consideran de elección.

- El aumento de tamaño de ambas glándulas suprarrenales es el hallazgo más frecuente en la adrenitis tuberculosa. Las calcificaciones son un hallazgo característico, pero se presentan solo en el 50% de los casos, es frecuente (50-80%) el realce en anillo tras la administración de contraste.
- El estudio radiológico también es útil para diagnosticar otras causas. La infiltración metastásica bilateral, la hemorragia adrenal bilateral y diversas infecciones fúngicas, son causas de ISP que cursan con agrandamiento bilateral de las glándulas suprarrenales. En ausencia de los signos más característicos, como la presencia de calcificaciones, la adrenitis tuberculosa puede ser radiológicamente indistinguible de la afectación adrenal metastásica.
- **Otros estudios.** La determinación de ácidos grasos libres de cadena muy larga en plasma es un test altamente sensible para el diagnóstico de adrenoleucodistrofia. El estudio genético es útil para la confirmación diagnóstica en los casos con valores en el límite.
- **Estudios genéticos.** Además de la adrenoleucodistrofia, diversas anomalías genéticas pueden ocasionar ISP.

Tratamiento

Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal primaria

Los pacientes con enfermedad de Addison requieren tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides. El tratamiento sustitutivo con glucocorticoides se realiza con corticoides de vida media corta (**hidrocortisona**), que deben administrarse 2-3 veces al día en diferentes dosis que intentan imitar el ritmo normal del cortisol. También se puede utilizar glucocorticoides de vida media prolongada (prednisona) en dosis única.

Los ajustes de dosis se realizan por la clínica del paciente; se debe dar la menor dosis posible de glucocorticoides que mejore los síntomas, evitando la sobredosificación.

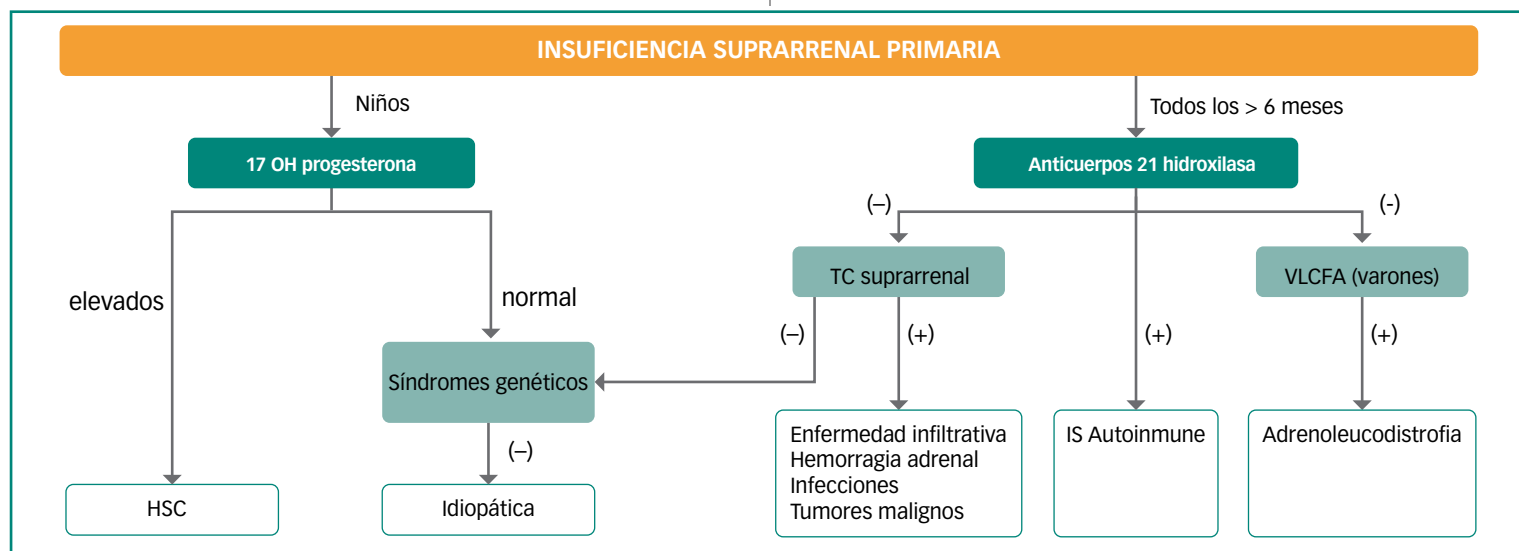
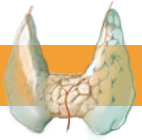


Figura 4.10. Algoritmo diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria.



Las dosis de sustitución de glucocorticoides no tienen efecto mineralocorticoide, por lo que se requieren suplementos hormonales que se administran en forma de **fludrocortisona**, en dosis diaria única. El tratamiento de sustitución mineralocorticoide se controla midiendo la presión arterial (no debe existir hipotensión ortostática) y los electrolitos, así como la actividad de la renina plasmática (ARP), que debe encontrarse en el límite superior de la normalidad.

No existe suficiente evidencia para recomendar el tratamiento con andrógenos suprarrenales (DHEA-S) en los pacientes con IS primaria.

Las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son raras, a excepción de la gastritis y, al empezar el tratamiento, insomnio e irritabilidad. Las complicaciones del tratamiento mineralocorticoide son más frecuentes (hipopotasemia, edema, HTA, cardiomegalia e incluso insuficiencia cardíaca congestiva).

Todos los pacientes han de recibir educación acerca de la enfermedad (aprender a ajustar/aumentar por 2 o 3 la dosificación de glucocorticoides en las enfermedades intercurrentes) y tienen que llevar una tarjeta de identificación. Deben recibir dosis suplementarias de glucocorticoides antes de la cirugía y de las extracciones dentales (estrés). Si existen náuseas o vómitos y no se puede administrar por vía oral, es necesaria la hospitalización y la administración por vía parenteral.

En situaciones de estrés mayor (cirugía, traumatismo), es necesario elevar la administración de glucocorticoides hasta 10 veces la dosis habitual. Los mineralocorticoides, en esta situación, no son necesarios, pues la hidrocortisona en dosis tan elevadas (≥ 100 mg/día) tiene suficiente actividad mineralocorticoidea. En situaciones de ejercicio intenso con mucha sudoración, épocas de calor o tras problemas gastrointestinales, puede ser necesario tomar suplementos de sal y aumentar la dosis de fludrocortisona.

Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal secundaria

Los pacientes con IS secundaria no requieren mineralocorticoides. El tratamiento glucocorticoide no se diferencia del anterior.

Tratamiento de la crisis suprarrenal

La crisis suprarrenal es una emergencia médica que requiere tratamiento inmediato, que consiste, básicamente, en la reposición de los niveles circulantes de glucocorticoides y del déficit de sodio y agua:

- Se inicia el tratamiento con la infusión de una embolización de hidrocortisona intravenosa de 100 mg, seguida de una perfusión continua de hidrocortisona a 10 mg/h o bolos de 100 mg/6-8 h i.m. o i.v. Salvo complicación, la dosis de corticoides se puede ir disminuyendo durante 1-3 días, pasando a una dosis de mantenimiento oral de forma gradual en 3-4 días.
- Repleción agresiva del déficit de sodio y agua con la administración de 1-3 L de suero salino isotónico al 0,9% o suero glucosado al 5% junto con suero salino durante las primeras 12 horas, en función del grado de deshidratación.
- En la fase aguda de una IS primaria, no se precisa el empleo de fludrocortisona, debido a que la hidrocortisona a dosis altas ya tiene efectos mineralocorticoides.

Debe buscarse la causa desencadenante y tratarla.

Recuerda

- Cuando se administran corticoides en dosis de estrés, estos ya cuentan con actividad mineralocorticoidea y no es necesario administrar fludrocortisona (mineralocorticoide sintético).

4.3. Hiperaldosteronismo

El **hiperaldoesteronismo primario (HAP)** se produce por un exceso de secreción autónoma de aldosterona por la glándula suprarrenal.

Según las últimas series, su prevalencia es superior al 10% en los pacientes con hipertensión arterial.

En el **hiperaldoesteronismo secundario**, el estímulo para la secreción de aldosterona es extrasuprarrenal (aumento de renina).

Existen otros estados de hipermineralocorticismo con los que es preciso realizar el diagnóstico diferencial.

Etiología

Hiperaldosteronismo primario

El HAP puede tener las siguientes causas:

- **Adenoma suprarrenal productor de aldosterona (síndrome de Conn).** Constituye el 25-30% de los casos. Afecta con más frecuencia a la mujer que al varón, en la edad media de la vida.
- **Hiperaldosteronismo idiopático por hiperplasia micronodular o macronodular unilateral o bilateral.** El HAP por hiperplasia micronodular bilateral es más frecuente que el aldosteronoma. Constituye el 65-70% de los casos.
- **HAP remediable con glucocorticoides (hiperaldoesteronismo familiar tipo I) o síndrome de Sutherland.** Enfermedad autosómica dominante que se debe a una translocación por la que el promotor de la aldosterona sintetasa se altera y pasa a estar regulada principalmente por la ACTH y sintetizarse en la capa fasciculorreticular. Suele producir HTA en la infancia y se ha asociado con HTA grave y accidentes cerebrovasculares en esta edad. Los corticoides en dosis bajas, al suprimir la ACTH corrigen el problema.
- **Carcinoma suprarrenal productor de aldosterona.** Muy raro pero con muy mal pronóstico.

Hiperaldosteronismo secundario

El hiperaldosteronismo secundario (HAS) es consecuencia de una producción aumentada de renina por el riñón. Este aumento de renina puede ocurrir en respuesta a la pérdida de sodio, depleción de volumen, disminución del flujo sanguíneo renal (estenosis de arterias renales) o, en ocasiones, a hipersecreción de renina por tumores productores de renina (reninismo primario) o en el síndrome de Bartter (véase el manual de Nefrología).

Otros hipermineralocorticismos

El paciente tiene características clínicas de hiperaldosteronismo, pero los niveles de aldosterona están disminuidos.

En el **síndrome de Liddle** la bomba del túbulo distal sensible a aldosterona está constitutivamente activada. Otras causas serán los **tumores productores de DOCA** (muy raros), las formas de **déficit de 11 y 17-hidroxilasa** dentro de la hiperplasia suprarrenal congénita (está aumentada DOCA), el **síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides** (hereditario o adquirido por la ingesta de regaliz o carbenoxolona, en el que se produce una deficiencia o alteración de la actividad de la 11-beta-HSD-2, con lo que se impide el paso de cortisol a cortisona y el cortisol actúa en el receptor de mineralocorticoides), y el **Cushing** (por exceso de cortisol que, en cantidades elevadas, ejerce efecto mineralocorticoide).

■ Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio

La tríada clásica consiste en hipertensión arterial, hipopotasemia y alcalosis metabólica.

La **forma de presentación más frecuente es la HTA sin hipopotasemia**. La hipertensión se produce entre la tercera y sexta década de la vida. Las cifras de tensión pueden ser elevadas o gravemente aumentadas. Suelen ser más elevadas en pacientes con adenomas. No se producen edemas debido al fenómeno de escape mineralocorticoide. La hipopotasemia por pérdidas de potasio en el túbulo distal es mayor cuanto mayor sea la ingesta de sodio. La clínica dependerá de su intensidad y de la severidad de la alcalosis metabólica acompañante.

La poliuria, la nicturia y la debilidad muscular son muy frecuentes, y en casos graves puede llevar a parálisis intermitente o arritmias. La ausencia de hipopotasemia no excluye el diagnóstico ► **MIR 21-22, 126**.

La **hipopotasemia** es la alteración analítica más frecuente, pero está presente en del 50% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario. También puede existir tendencia a la hipernatremia (retención de sodio, pérdida de agua) y alcalosis metabólica (pérdidas urinarias de hidrogeniones). La hipopotasemia puede producir intolerancia oral a la glucosa. La hipocalcemia secundaria a la alcalosis metabólica puede producir parestesias y, en casos extremos, hasta tetania.

El riesgo cardiovascular de los pacientes con hiperaldosteronismo primario es más elevado comparado con pacientes con hipertensión esencial. Se debe al efecto directo de la aldosterona sobre el corazón y los grandes vasos.

La prevalencia de afectación de órganos diana (retinopatía hipertensiva, cardiomiopatía hipertensiva, nefropatía hipertensiva) es mayor en los pacientes con HAP que en aquellos con HTA esencial. El tratamiento del hiperaldosteronismo primario reduce el riesgo cardiovascular.

■ Diagnóstico

Para su diagnóstico (**Figura 4.11**), el primer paso es definir a quién realizar el cribado mediante la determinación de aldosterona plasmática y actividad de renina plasmática y, después, realizar una prueba de confirmación si fuese preciso.

Por último, es necesario llegar al diagnóstico etiológico del hiperaldosteronismo para su mejor tratamiento.

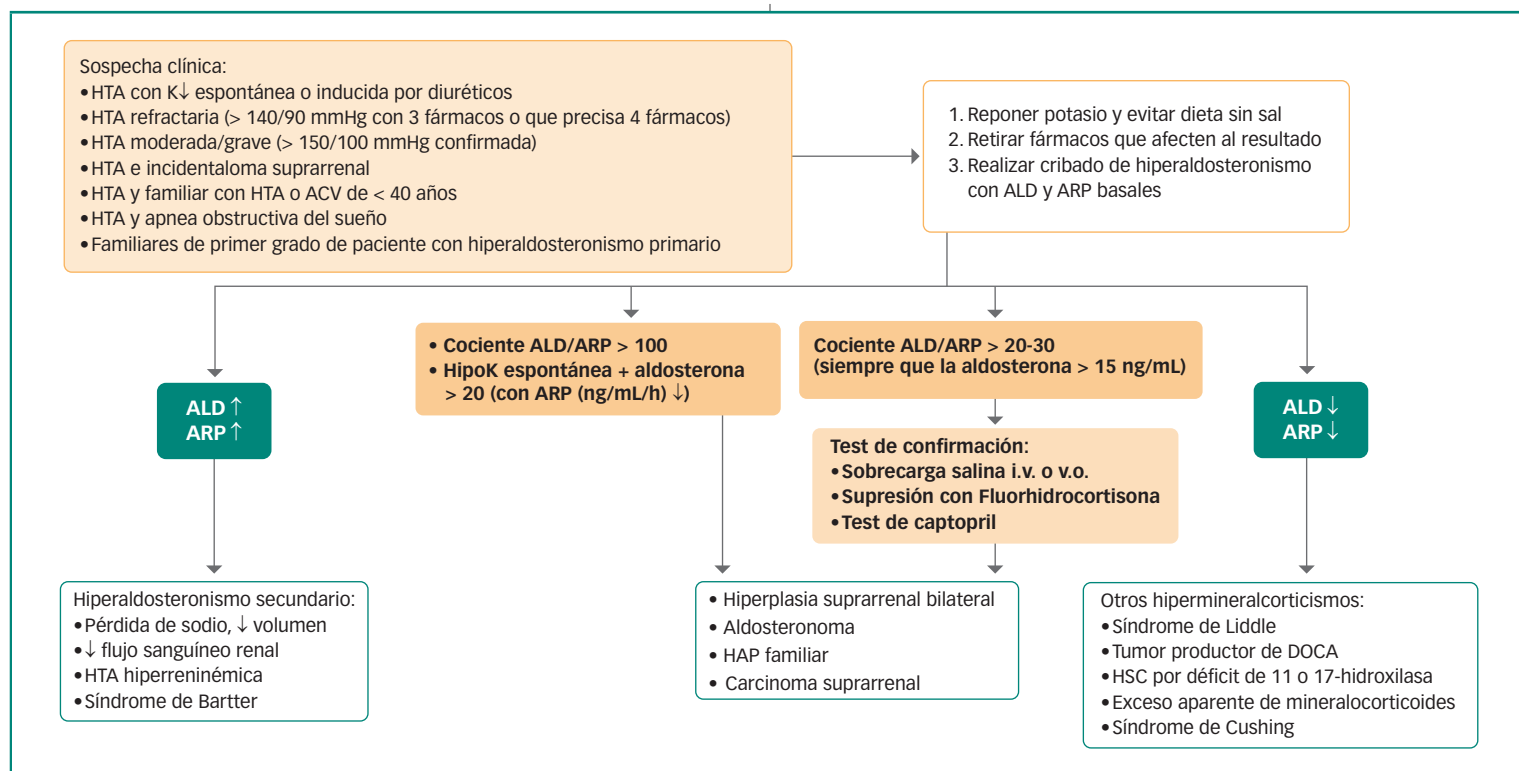
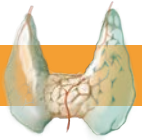


Figura 4.11. Esquema diagnóstico de los posibles estados de exceso de mineralocorticoides ► **MIR 18-19, 94**.

ALD: aldosterona; ARP: actividad de la renina plasmática.



Medición del cociente aldosterona/actividad renina plasmática

El proceso para la medición del cociente aldosterona/actividad renina plasmática (ALD/ARP) es el siguiente:

● Preparación del paciente

En la preparación del paciente se siguen estas etapas:

- Hay que **replecionar al paciente de potasio** e indicarle que no haga una dieta hiposódica (para evitar falsos negativos).
- **Retirar fármacos** que afecten de forma importante a la actividad renina plasmática al menos cuatro semanas: espironolactona, diuréticos de asa y derivados del regaliz. También se deben suspender otros fármacos al menos dos semanas: bloqueantes betaadrenérgicos, alfa 2 agonistas centrales, antiinflamatorios no esteroideos, los IECA/ARA 2, inhibidores de la renina, calcio-antagonistas hidropiridínicos.
- Si es necesario, controlar la tensión; se pueden usar otros antihipertensivos con menos efecto en la ARP: **verapamilo, hidralazina, prazosina, terazosina o doxazosina**.
- Recoger la sangre después de que el paciente haya estado de pie o caminando por lo menos 2 horas y sentado durante 5 o 15 minutos.

● Interpretación de la prueba

La interpretación de la prueba consiste en:

- Un **cociente ALD (ng/dL) /ARP (ng/mL/h) > 30** se considera sugente de hiperaldosteronismo primario siempre que la concentración de aldosterona sea elevada (> 15 ng/mL). En este caso se requieren pruebas confirmatorias posteriores. Dependiendo de las guías en el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario se suele usar un cociente de 20, no de 30. Si se utiliza renina directa en vez de ARP, el valor del cociente aldosterona/renina directa es > 3,7 mg/dL/mg/L.
- **HAP franco con hipopotasemia espontánea, aldosterona plasmática > 20 ng/dL y renina suprimida**, son diagnósticos y no es necesario hacer pruebas confirmatorias.

Pruebas de confirmación

Las pruebas de confirmación son las siguientes:

- **Infusión de suero salino fisiológico (sobrecarga salina IV)**. La supresión correcta (< 5 ng/dL) de aldosterona tras infusión de 2 litros de suero salino isotónico durante 4 horas, excluye el diagnóstico. No se debe emplear este test en pacientes con HTA grave no controlada, insuficiencia renal, hipopotasemia grave, arritmias o insuficiencia cardíaca.
- **Prueba de sobrecarga oral de sodio**. Consiste en la ingesta de 5 g/día de sodio (más suplemento de potasio) durante tres días midiendo la excreción urinaria de 24 horas de aldosterona en el tercer día (de estar elevada, confirma el diagnóstico). No se debe realizar en pacientes con hipertensión grave no controlada, insuficiencia renal o cardíaca, arritmias cardíacas o hipopotasemia grave.
- **Test de captopril**. Se administran 25-50 mg de captopril por vía oral con el paciente previamente sentado o de pie al menos una hora. La inhibición de la ECA produce, en personas sanas, una disminución de la aldosterona de > 30%, hecho que no sucede en el HAP, donde la aldosterona sigue elevada y la renina suprimida. Esta prueba se suele reservar para situaciones en las que existe riesgo de insuficiencia cardíaca con la sobrecarga salina.

- **Prueba de supresión con fludrocortisona** (0,1 mg/6 h durante cuatro días). Se debe realizar bajo una dieta rica en sal y con aportes de potasio, con extracciones el cuarto día para cortisol (7 y 10 AM) y aldosterona y renina (10 AM). Requiere ingreso por el riesgo de hipertensión severa.

Recuerda

- Más del 50% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario cursan sin hipopotasemia. Para su diagnóstico bioquímico, que siempre se debe realizar antes de solicitar una prueba de imagen, es preciso una prueba de cribado positiva (cociente aldosterona/renina) y una prueba de confirmación si fuera preciso (infusión de suero salino, prueba de captopril, supresión con fludrocortisona o prueba de sobrecarga oral de sodio).

Diagnóstico etiológico del HAP

El diagnóstico etiológico del HAP consiste en:

- **TC abdominal (Figura 4.12)**. Debe realizarse tras la confirmación bioquímica. La mayoría de los adenomas son menores de 2 cm. La hiperplasia adrenal idiopática puede cursar con TC normal o mostrar cambios nodulares de la glándula. Además, es muy frecuente la presencia de adenomas no funcionantes en la suprarrenal (sobre todo, en mayores de 40 años). Por todo lo anterior, suele ser necesaria la realización del cateterismo de venas suprarrenales. La RMN no aporta ventajas sobre la TC.
- **Cateterismo de venas suprarrenales**. Se trata la mejor prueba, pero es invasiva. Algunos autores recomiendan siempre su realización si el paciente es candidato a cirugía, con el objeto de no intervenir a pacientes con enfermedad bilateral no visible en la TC cuyo tratamiento de elección es farmacológico. Se recomienda realizar muestreo adrenal siempre, salvo en el caso que se den todas estas condiciones: pacientes menores de 35 años con hipopotasemia espontánea, hiperaldosteronismo marcado y adenoma unilateral.
- Otras pruebas son las siguientes:
 - **Test de estimulación postural**. La enfermedad unilateral no varía con los cambios posturales, sí la enfermedad bilateral.
 - **Gammagrafía con yodo colesterol**. Se puede hacer con supresión con dexametasona. La sensibilidad depende del tamaño del adenoma, siendo baja en adenomas menores de 1,5 cm.

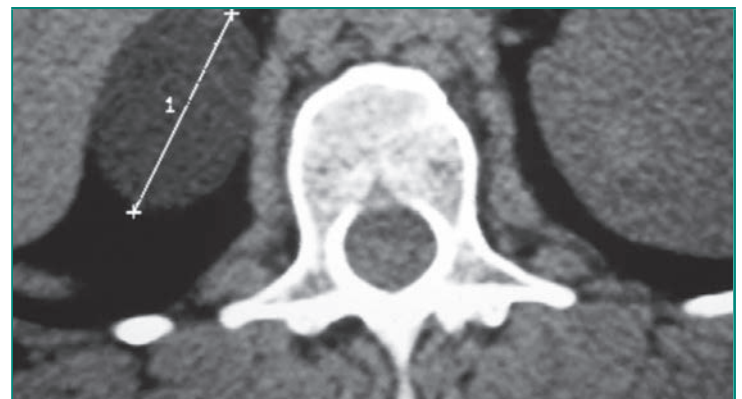


Figura 4.12. TC abdominal que muestra un aldosteronoma o síndrome de Conn.

En los pacientes con HAP diagnosticado antes de los 20 años o con historia familiar de HAP o accidentes cerebrovasculares a edades tempranas, se recomienda la realización de **estudio genético** para descartar el hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides o hiperaldosteronismo familiar tipo I.

■ Tratamiento

El tratamiento recomendado es la adrenalectomía laparoscópica, ya que mejoran más con la adrenalectomía que con el tratamiento médico. En los malos candidatos a cirugía o que no desean cirugía se recomienda tratamiento médico.

En pacientes con hiperaldosteronismo primario debido a enfermedad bilateral, el tratamiento de primera elección es el farmacológico:

- **Espironolactona.** Dosis de inicio 12,5-25 mg/día hasta alcanzar dosis máxima si se precisa de 100 mg/día. Se produce ginecomastia relacionada con la dosis, por eso es un tratamiento más utilizado en mujeres. Se puede añadir tiazidas, amiloride o triamterene para disminuir la dosis de espironolactona.
- **Eplerenona.** No tiene efecto antiandrogénico ni agonista de progesterona. Se recomienda la dosis de 25 mg/12 horas. Su potencia es la mitad de la espironolactona.

El **hiperaldosteronismo familiar tipo 1 remediable con glucocorticoides** se trata con la menor dosis posible de glucocorticoides para disminuir la ACTH y normalizar la TA y los niveles de K.

4.4. Incidentaloma suprarrenal

Se trata de una masa adrenal asintomática descubierta en una prueba de imagen no solicitada por sospecha de enfermedad adrenal. Son uno de los motivos de consulta más frecuentes en endocrinología general.

Se detectan en aproximadamente el 7% de la población general y su prevalencia e incidencia aumentan a medida que avanza la edad. En estudios radiológicos, el pico de incidencia se alcanza en la quinta a la séptima décadas de la vida. Sin embargo, son muy infrecuentes en niños. En general, afectan de igual manera a hombres y mujeres.

La mayor parte de los incidentalomas adrenales se presentan de forma esporádica, pero hasta un 5% pueden estar asociados a síndromes hereditarios. Los principales síndromes genéticos asociados a tumores adrenales son: el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (40% tienen afectación suprarrenal) y tipo 2 (40-50%), el síndrome de Von Hippel-Lindau (10-20%), neurofibromatosis tipo 1 (1%), el complejo de Carney (30%), la poliposis adenomatosa familiar (7-13%) y el síndrome de Beckwith-Wiedemann (15%).

La mayor parte de los incidentalomas adrenales son lesiones benignas y clínicamente no funcionantes, hasta un 12% pueden ser lesiones malignas, y un 10% producir síndromes hormonales floridos (síndrome de Cushing ACTH independiente, feocromocitoma, hiperaldosteronismo primario o exceso de secreción de hormonas esteroideas sexuales).

El estudio del incidentaloma está dirigido a responder dos cuestiones (**Figura 4.13**):

- **Si es benigno o maligno.** La malignidad oscila en las distintas series entre el 1,2-12%, pero probablemente esté sobrerrepresentado. En caso de que la masa adrenal sea indeterminada por técnicas de imagen, hay que evaluar si hay crecimiento o no.
- **Si la lesión es funcionante.** Son funcionantes entre el 20-30%. Lo más frecuente es la secreción autónoma de cortisol.

● Estudio funcional

Las pruebas que se han de realizar son (**Tabla 4.6**):

- **Despistaje de hipercortisolismo.** El diagnóstico de síndrome de Cushing florido suele ser bastante directo, dado que es habitual que existan

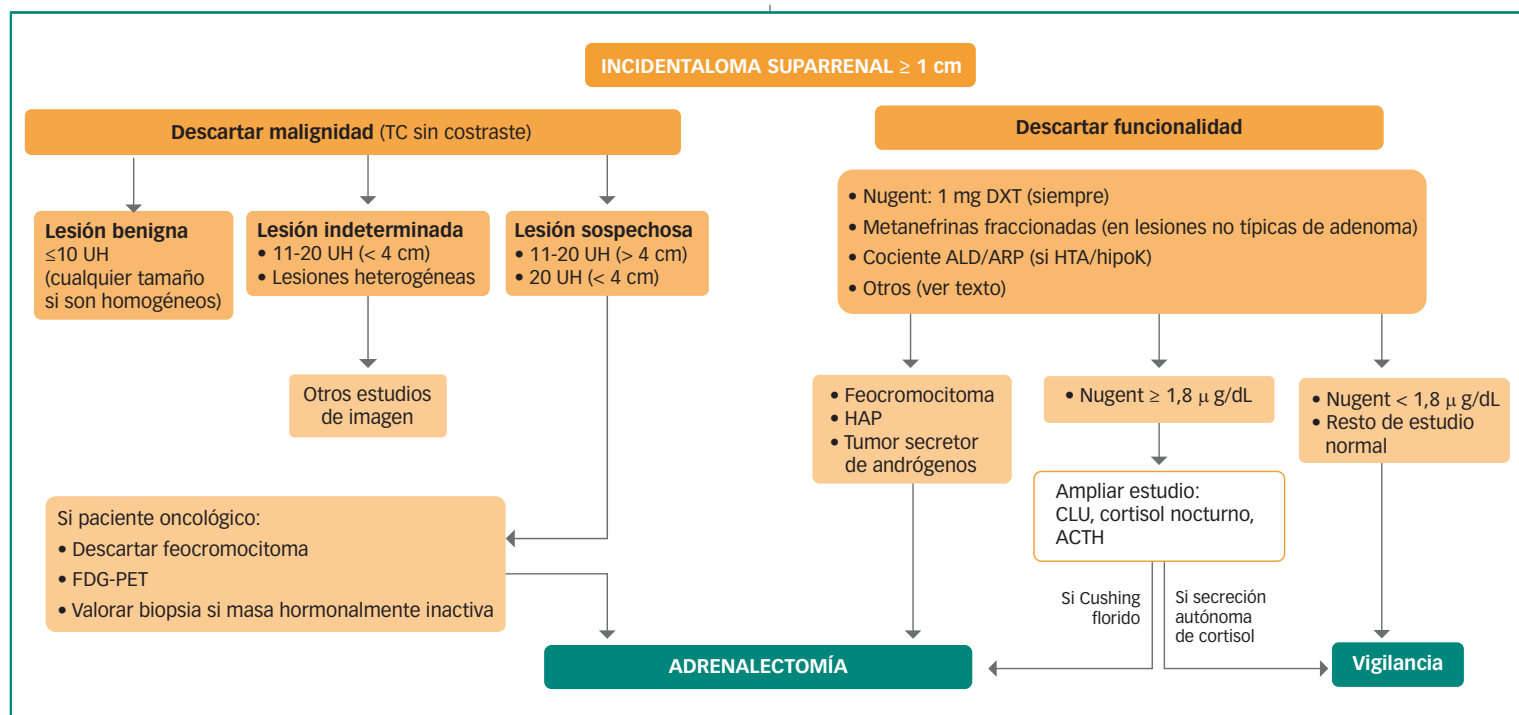
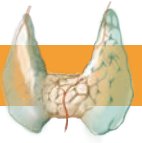


Figura 4.13. Actitud ante un incidentaloma suprarrenal.



PRUEBA	INDICACIÓN
• Metanefrinas plasmáticas o urinarias fraccionadas	En IA que no presenten características típicas de adenoma (> 10 UH en la TC sin contraste)
• Test de Nugent • Valorar ampliar con CLU, ACTH, DHEA-S y cortisol nocturno si hay resultados patológicos	En todo paciente con IA
• Ratio ALD/ARP	HTA y/o hipopotasemia espontánea o por diuréticos
• 17 OH progesterona	IA bilaterales o sospecha clínica de HSC
• Cortisol sérico basal a las 8 am	IA bilaterales con sospecha de enfermedad infiltrativa o hemorrágica
• DHEA-S, androstenediona, 17-hidroxiprogesterona y testosterona	Hirsutismo o datos virilización en mujeres o sospecha carcinoma suprarrenal
• Estradiol y estrona sérica	Ginecomastia u otros datos de feminización o sospecha carcinoma suprarrenal

Tabla 4.6. Determinaciones hormonales ante un incidentaloma adrenal (IA).

datos clínicos específicos de hipercortisolismo, presentando unos niveles de CLU elevados. Sin embargo, la prueba de elección para la entidad más frecuente, la secreción autónoma de cortisol (SAC), es **la supresión con 1 mg de dexametasona (test de Nugent)**.

Se considera que existe SAC leve en todos los pacientes con valores en el TSD $\geq 1,8 \mu\text{g/dL}$ (sin clínica de síndrome de Cushing florido) y se descarta cuando los valores son $< 1,8 \mu\text{g/dL}$. Existe evidencia que por encima de ese punto de corte hay riesgo de desarrollar comorbilidades cardio metabólicas y de mortalidad.

- **Despistaje de feocromocitoma. Metanefrinas fraccionadas plasmáticas o urinarias.** Teniendo en cuenta que el riesgo de feocromocitoma es inferior a un 0,5% en lesiones adrenales con ≤ 10 UH en la TC sin contraste, las guías europeas publicadas en el 2023 recomiendan restringir el cribado únicamente a aquellas lesiones que no tengan características típicas de adenoma (> 10 UH).

La concentración de metanefrinas plasmáticas fraccionadas ofrece una mayor sensibilidad para el diagnóstico de feocromocitoma que su determinación en orina, por lo que se consideran de elección si hay alta probabilidad pretest de feocromocitoma (p. ej., en síndromes hereditarios).

- **Renina directa o actividad de renina plasmática y aldosterona:** se debe medir si hay hipertensión concomitante o hipopotasemia que no esté explicada por otras causas ▶ MIR 20-21, 25 (ver el subapartado de hiperaldosteronismo).

- **Hormonas sexuales y precursores esteroideos:** deben medirse si existe sospecha de carcinoma adrenal. La guía española propone medir DHEA-S y precursores androgénicos cuando hay hirsutismo o virilización y estradiol y estrona en varones con ginecomastia. Es un marcador con mayor especificidad para malignidad.
- En masas bilaterales también se debe determinar **17-hidroxiprogesterona** para descartar forma no clásica de 21 hidroxilasa y **cortisol basal** para descartar insuficiencia adrenal (fundamentalmente en las situaciones de sospecha clínica o imagen compatible con hemorragia o proceso infiltrativo que puedan cursar con insuficiencia suprarrenal).

■ Técnicas de imagen

Las principales técnicas de imagen son las siguientes:

- **TC sin contraste.** Es la técnica inicial recomendada para la caracterización de los incidentalomas suprarrenales (Figura 4.14). El tamaño no tiene tanto valor para predecir malignidad como la atenuación (Tabla 4.7).

La medición de las UH en la TC sin contraste es de gran utilidad para clasificar los incidentalomas. **Si una lesión suprarrenal tiene bordes regulares y presenta ≤ 10 HU** (lo que indica una alta densidad de grasa) es muy probable que se trate de un adenoma suprarrenal. En cambio,

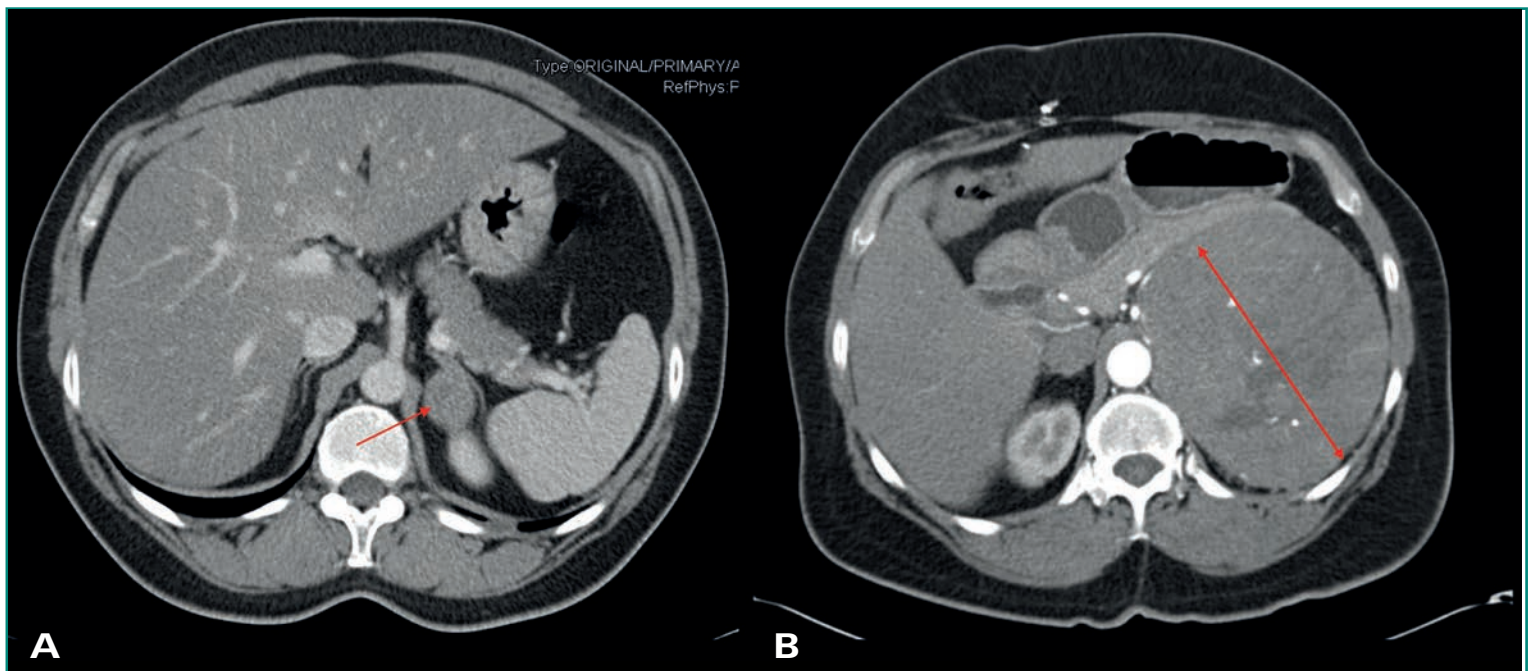


Figura 4.14. Adenoma suprarrenal (A) y carcinoma suprarrenal (B).

las **lesiones adrenales con más de 20 UH** requieren de un estudio adicional para descartar carcinoma cortical suprarrenal, feocromocitoma o metástasis.

- **TC con contraste.** En incidentalomas que no han sido adecuadamente caracterizados como adenomas en la TC sin contraste, se debe valorar realizar una TC con contraste.

Un nódulo con un lavado absoluto $\geq 60\%$ es compatible con adenoma, mientras que un lavado retardado puede ser indicativo de carcinoma suprarrenal, feocromocitoma o metástasis.

- **RMN suprarrenal.** La RMN mediante la técnica de desplazamiento químico (*chemical shift*) puede ser útil, como segunda prueba de imagen, en lesiones adrenales con densidades entre 11-30 UH.

Los adenomas ricos en lípidos pierden la señal en las secuencias de oposición de fase comparados con las imágenes en fase, mientras que las lesiones malignas y los feocromocitomas permanecen invariables.

Además, la RMN se considera la prueba de primera línea en niños y/o mujeres embarazadas en los que se quiere evitar radiaciones ionizantes

► MIR 17-18, 7.

- **FDG-PET.** Se utiliza principalmente para la detección de enfermedad maligna. Sin embargo, una alta captación de 18-FDG no es un marcador específico de enfermedad maligna, y también se ha observado una elevada captación en adenomas suprarrenales con un mayor requerimiento de energía.

LESIONES BENIGNAS CON ≤ 10 UH	MASAS ADRENALES BILATERALES
• Adenomas benignos • Mielolipomas • Quistes • Ganglioneuromas • Schwannomas	• Adenomas bilaterales • Hiperplasia macronodular • Metástasis • Linfoma adrenal • Feocromocitoma bilateral • Hiperplasia suprarrenal congénita

Tabla 4.7. Diagnóstico diferencial de las lesiones adrenales con baja atenuación y lesiones adrenales bilaterales.

■ PAAF/biopsia

Tiene una rentabilidad limitada para el diagnóstico diferencial entre adenoma y carcinoma adrenal, y puede dar lugar a diseminación tumoral. En paciente con una neoplasia maligna primaria ya conocida en otra localiza-

ción se puede valorar su realización si se cumplen las condiciones siguientes: se ha demostrado que la masa es hormonalmente inactiva, la masa es indeterminada en las imágenes (**Tabla 4.8**) y el manejo del paciente se verá alterado en función de los resultados histológicos.

■ Tratamiento

Las principales indicaciones de suprarrenalectomía en pacientes con incidentalomas adrenales son las siguientes:

- Incidentalomas suprarrenales clínicamente funcionantes (HAP unilateral, feocromocitoma, síndrome de Cushing o exceso de secreción de hormonas esteroideas sexuales).
- Sospecha radiológica de malignidad: carcinoma suprarrenal o metástasis.
- Si una lesión crece, cambia en sus características radiológicas o existe un empeoramiento de secreción hormonal.
- Incidentalomas adrenales con aspecto radiológico indeterminado en pacientes menores de 40 años.
- Pacientes con SAC y una comorbilidad potencialmente atribuible al hipercortisolismo (diabetes, obesidad, HTA, osteoporosis, trombosis, ECV, dislipemia, etc.) que sea de difícil control clínico o que tenga afectación de órgano diana.
- SAC y múltiples comorbilidades potencialmente atribuibles al hipercortisolismo.

La suprarrenalectomía laparoscópica se considera el procedimiento quirúrgico de elección en la mayoría de los casos. En casos con sospecha de malignidad y tumor > 6 cm (8 cm según la guía española) o con signos de invasión local, donde pueden existir dificultades técnicas para la completa extirpación del tumor, es aconsejable la adrenalectomía abierta.

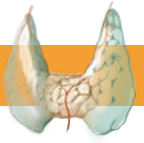
4.5. Hiperandrogenismo

■ Etiología

El hiperandrogenismo puede ser de causa ovárica o suprarrenal. La causa más común de hiperandrogenismo, en general, es la de origen ovárico en el contexto del síndrome del ovario poliquístico. Los tumores ováricos productores de andrógenos son muy raros, siendo la causa más frecuente en este contexto el arrenoblastoma.

ETIOLOGÍA	TC SIN CONTRASTE	TC CON CONTRASTE	RMN
ADENOMA TÍPICO	• Redondo, bordes lisos y homogéneo • Baja atenuación (< 10 UH)	• Lavado rápido del contraste ($> 60\%$ de lavado absoluto o $> 40\%$ de lavado relativo)	• Pérdida de señal en oposición de fase • Isointenso con el hígado en T1 y T2
ADENOMA POBRE EN LÍPIDOS	• Redondo, bordes lisos y homogéneo • > 10 UH, aunque generalmente < 20 UH	• Lavado rápido del contraste	• Puede tener o no pérdida de señal en oposición de fase
MIELOLIPOMA	• Muy baja atenuación (< -20 UH, frecuentemente < -50)	• Lavado rápido del contraste	• Pérdida de señal en oposición de fase
FEOCROMOCITOMA	• Heterogéneo (cambios hemorrágicos/quísticos) • Elevada atenuación (> 20 UH)	• Retraso en lavado de contraste	• Hiperintenso en T2 (70%)
CARCINOMA	• Irregular, heterogéneo, > 4 cm, calcificaciones y hemorragia • Elevada atenuación (> 20 UH)	• Realce heterogéneo tras contraste • Retraso en lavado de contraste	• Hipointenso T1. Moderada hiperintensidad en T2
METÁSTASIS	• Irregulares, heterogéneas y a menudo bilaterales • Elevada atenuación (> 20 UH)	• Retraso en lavado de contraste	• Hipointensas en T1. Moderada hiperintensidad en T2

Tabla 4.8. Características radiológicas de las lesiones adrenales según etiología.



El exceso de producción de andrógenos suprarrenales se puede producir por hiperplasia, adenoma o carcinoma productor de andrógenos. La hiperproducción de andrógenos por la glándula suprarrenal está causada a veces por defectos enzimáticos de la biosíntesis de los esteroides (hiperplasia suprarrenal congénita [HSC]).

El hirsutismo idiopático se define por el incremento patológico del pelo terminal sin alteraciones menstruales, hiperandrogenemia ni poliquistosis ovárica, siendo un diagnóstico de exclusión.

Recuerda

- La causa más frecuente de hiperandrogenismo en la mujer es el síndrome del ovario poliquístico, que se caracteriza por una excesiva producción de andrógenos, fundamentalmente de origen ovárico, cuya principal manifestación clínica es el hirsutismo y oligomenorrea, y alteraciones metabólicas como consecuencia de su frecuente asociación con resistencia a la insulina.

Manifestaciones clínicas

El exceso de andrógenos produce hirsutismo (aparición de pelo terminal en la mujer en zonas dependientes de andrógenos), que debe diferenciarse de la hipertrichosis (aumento de la cantidad de vello en zonas normales en la mujer). Se cuantifica clínicamente por la escala de Ferriman-Gallwey, que evalúa 9 zonas y asigna puntos (de 0-4) según su gravedad. Se considera hirsutismo cuando la puntuación total es superior a 7 (**Figura 4.15**).

Otras manifestaciones son los trastornos menstruales (oligomenorrea/amenorrea), subfertilidad secundaria a anovulación, acné y virilización (clitoromegalia, alopecia, agravamiento de la voz, hábito masculino).

La presencia de virilización y oligomenorrea se asocia, generalmente, a elevaciones más importantes de la secreción de andrógenos.

Recuerda

- La clínica de un recién nacido con un déficit absoluto de 21-hidroxilasa (hiperplasia suprarrenal clásica forma pierde-sal) es la misma que se encuentra en una crisis suprarrenal por el déficit de cortisol y aldosterona (hipotensión, hipoglucemia, hiperpotasemia, acidosis metabólica), además de la presencia de genitales ambiguos en caso de ser una niña, por el exceso de andrógenos de origen suprarrenal (DHEA-S).

Diagnóstico diferencial

Una vez descartados los **fármacos** (sobre todo esteroides, andrógenos, minoxidil, fenotiacinas, difenilhidantoína), el diagnóstico se debe establecer entre la producción excesiva de andrógenos por el ovario o la glándula suprarrenal (**Tabla 4.9**).

La causa más frecuente de hiperandrogenismo es el **síndrome de ovario poliquístico**. A diferencia de los tumores, la virilización es poco frecuente, mientras que la aparición de hirsutismo es común.

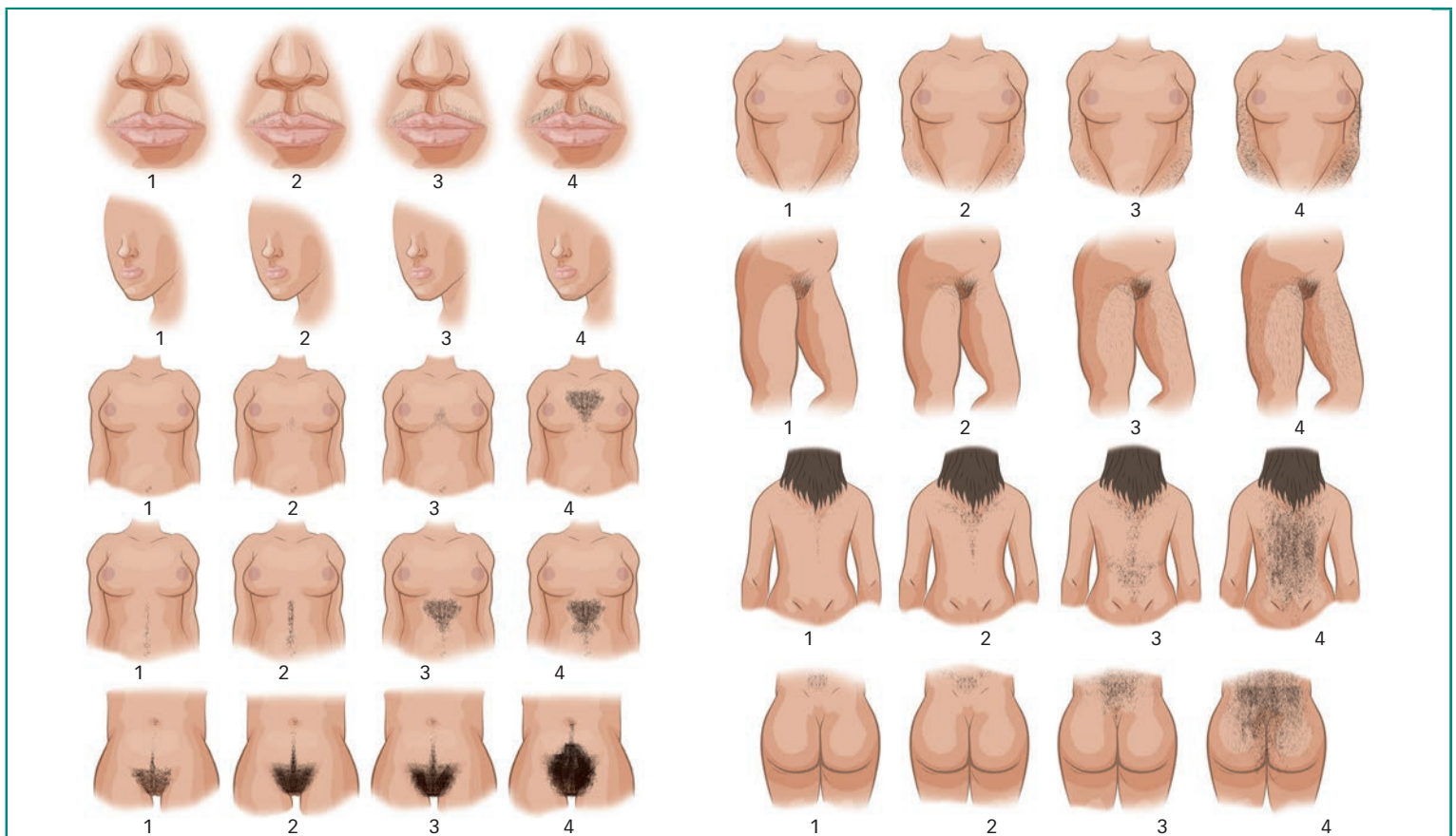


Figura 4.15. Escala de valoración del hirsutismo (Ferriman-Gallwey, modificada).

	OVARIO POLIQUÍSTICO	TUMOR OVÁRICO	HSC	TUMOR SUPRARRENAL	CUSHING	IDIOPÁTICO
DHEA-S y precursores esteroidogénicos	N, ↑	N	N, ↑	↑ ↑	N, ↑	N
Testosterona	N, ↑	↑ ↑	N, ↑	N, ↑	N, ↑	N
Precursores de la biosíntesis de cortisol tras ACTH	N	N	↑ ↑	N, ↑	N	N
Cortisol tras DXM	N	N	N	↑	↑	N

HSC: hiperplasia suprarrenal congénita

Tabla 4.9. Diagnóstico diferencial de las causas de hirsutismo y virilización.

Su diagnóstico requiere la existencia de al menos dos de entre: hiperandrogenismo (clínico –hirsutismo, acné, alopecia– o bioquímico –elevación de testosterona, androstendiona, más raramente DHEA-S–), disfunción ovulatoria (oligoamenorrea u oligoanovulación) y morfología ecográfica compatible (esta última no recomendada dentro de los primeros ocho años postmenarquia por solapamiento con el aspecto ecográfico normal en ese período de tiempo), teniéndose que descartar además patologías que pueden producir síntomas similares (hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, hiperkortisolismo y forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa).

Característicamente, las pacientes presentan resistencia a la insulina con las alteraciones metabólicas y cutáneas asociadas a la misma (obesidad, acantosis *nigricans*, HTA, dislipidemia, alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono).

Los adultos con **hiperplasia suprarrenal congénita no clásica** que presentan aparición tardía (déficit de 21-hidroxilasa) se caracterizan por la elevación de andrógenos suprarrenales (DHEA-S) ► **MIR 15-16, 89** (véase el tema 11).

El inicio súbito de hirsutismo y virilización progresivas, así como los niveles muy elevados de andrógenos sugieren la presencia de una causa grave subyacente (neoplasia suprarrenal u ovárica).

Tratamiento

El tratamiento de los tumores adrenales (carcinoma, adenoma) productores de andrógenos es quirúrgico.

En pacientes con hiperplasia suprarrenal de aparición tardía, el tratamiento consiste en la administración de corticoides para suprimir la secreción aumentada de ACTH (DXM, prednisona) o anticonceptivos orales.

El tratamiento del síndrome del ovario poliquístico depende del motivo de consulta de la paciente (**Tabla 4.10**).

SINTOMATOLOGÍA	ACTUACIÓN
Hirsutismo, acné o alopecia	ACO ± antiandrógenos
Oligomenorrea/amenorrea	ACO
Subfertilidad	Pérdida de peso, metformina, acetato de clomifeno, estimulación ovárica con gonadotrofinas
Alteraciones metabólicas	Medidas generales higienicodietéticas (pérdida de peso, actividad física, abstinencia tabáquica) y tratamiento específico según alteración (hipolipemiantes, antihipertensivos)

Tabla 4.10. Tratamiento del síndrome del ovario poliquístico.

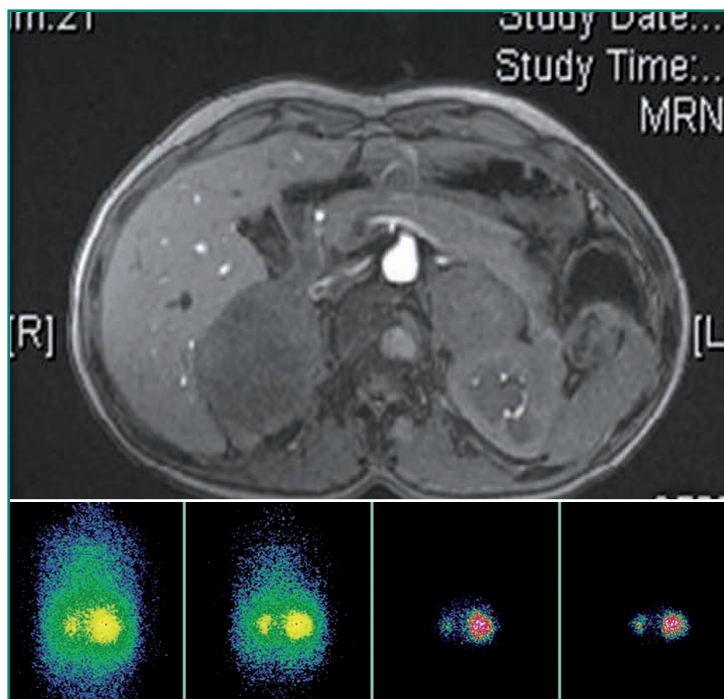
4.6. Feocromocitoma

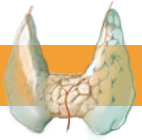
Los feocromocitomas son tumores poco frecuentes (2-5 casos/millón de habitantes y año), derivados de las células cromafines del sistema nervioso simpático (médula suprarrenal y ganglios simpáticos-parasimpáticos), que se caracterizan por sintetizar y liberar catecolaminas. Suponen el 0,2 a 0,6% de nuevos casos de HTA, pero también suponen una causa tratable de HTA. La mayor parte se diagnostican en la cuarta y quinta décadas de la vida. Los localizados fuera de la glándula suprarrenal se denominan paragangliomas.

El 10% son bilaterales, el 10% aparece fuera de las glándulas suprarrenales (7% en tejidos cromafines dentro del abdomen, 1% en vejiga, 2% situados fuera del abdomen, en cuello y tórax) y el 10% siguen un curso evolutivo maligno (en los adultos, es el “tumor del 10%”).

La malignidad tumoral de los feocromocitomas no depende del aspecto histológico, sino de la invasión local y de la presencia de metástasis. Aproximadamente un 10% aparece en niños y, en ese caso, el 25% son bilaterales y el 25% son extrasuprarrenales.

Los feocromocitomas pueden aparecer como un trastorno hereditario hasta en el 30% de los casos, aumentando en ese caso la incidencia de bilateralidad (**Figura 4.16**). Se debe sospechar síndrome familiar cuando se presenta en edades tempranas, hay historia familiar, hay tumores múltiples, el tumor es maligno o se trata de un paraganglioma.


Figura 4.16. RMN y MIBG con feocromocitoma bilateral en MEN-2A.



Los genes más frecuentemente implicados son SDHx (15-20%), VHL (9%), RET (5%) y NF1 (2%).

La mayor parte de los feocromocitomas contiene y secreta tanto noradrenalina (NA) como adrenalina (A). La mayoría de los feocromocitomas extrasuprarrenales secreta solo NA. Cuando aparecen asociados a MEN, producen, a veces, exclusivamente adrenalina. El aumento de producción de dopamina y su metabolito, el ácido homovanílico, puede presentarse en el feocromocitoma maligno. Los paragangliomas cervicales no suelen ser secretores.

Recuerda

- Los feocromocitomas son tumores poco frecuentes, derivados de las células cromafines del sistema nervioso simpático (médula suprarrenal y ganglios simpáticos-parasimpáticos), que se caracterizan por sintetizar y liberar catecolaminas.

■ Manifestaciones clínicas

La clínica del feocromocitoma es muy variable y depende de la localización anatómica, la extensión de la enfermedad (los síntomas son proporcionales al tamaño del tumor), el tiempo de evolución y la producción hormonal.

Los paragangliomas de cabeza y cuello suelen ser no productores y se diagnostican por clínica local: masa pulsátil, tinnitus o afectación de pares bajos. Un 5% se diagnostica de manera incidental (de los incidentalomas adrenales, un 4% son feocromocitomas).

Se han descrito tres fenotipos clínicos en función de la producción de la catecolamina mayoritaria:

- **Adrenérgico.** Produce clínica paroxística. Fuera de las crisis, el paciente puede estar normotenso e incluso hipotenso.
- **Noradrenérgico.** Clínica leve y, a menudo, mantenida. Puede simular una HTA esencial.
- **Dopaminérgico.** Con frecuencia también secretan noradrenalina y hay más posibilidades de malignidad. La clínica es leve.

La tríada clásica del feocromocitoma se compone de **cefalea**, **taquicardia** y **sudoración**. Esta tríada en un paciente con HTA tiene una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico mayor del 90%.

La **hipertensión paroxística o mantenida** es la manifestación más frecuente (90%). La HTA generalmente es lábil y refractaria al tratamiento.

- El 50% presenta HTA mantenida (se asocia a producción de noradrenalina).
- El 25-40% paroxística (se asocia a producción de noradrenalina y adrenalina).

Un 10%, por tanto, será totalmente asintomático, aunque podría desencadenar una crisis hipertensiva en el contexto de una cirugía.

Los productores de adrenalina solo o dopamina pueden cursar con hipotensión arterial y a veces hipotensión ortostática.

En cuanto a las **manifestaciones cardíacas**, los pacientes pueden presentar miocardiopatía dilatada o hipertrófica, miocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva de alto gasto, edema agudo de pulmón, ángor o arritmias.

Otros síntomas sistémicos son el aumento de sudoración, la intolerancia al calor, fiebre, disminución de peso, poliuria, polidipsia, estreñimiento, colestasis, rabdomiólisis con insuficiencia renal y alteraciones psiquiátricas.

Entre los datos de laboratorio pueden aparecer hiperplucemia, hemoconcentración, hipercalcemia y velocidad de sedimentación elevada.

Es típica la presentación del **feocromocitoma en forma de crisis**. Estas se caracterizan por **cefalea**, **sudoración profusa**, **palpitaciones (tríada típica)**. Puede existir taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, arritmias supraventriculares y extrasístoles ventriculares.

Como consecuencia del aumento del consumo de oxígeno por el miocardio inducido por las catecolaminas, puede aparecer angina e infarto con coronariografía normal.

En los casos con mala evolución, se presenta hipertensión arterial, temperatura superior a 40 °C, alteraciones del nivel de conciencia y disfunción multiorgánica.

En el ECG aparecen alteraciones inespecíficas del ST y de la onda T, ondas U prominentes, crecimiento ventricular izquierdo y bloqueos de rama (**Figura 4.17**).

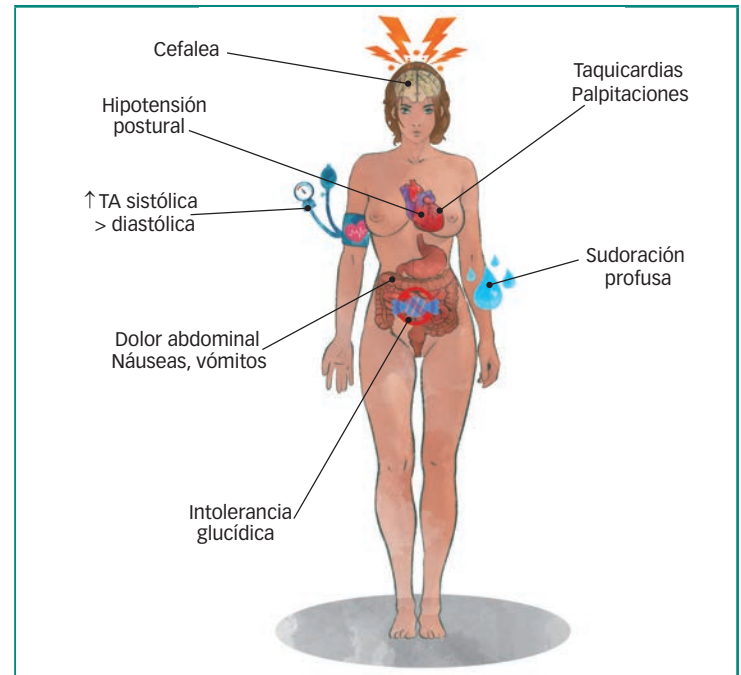


Figura 4.17. Clínica del feocromocitoma

Más del 50% de los pacientes presenta intolerancia glucídica secundaria al efecto contrainsular de las catecolaminas.

Las crisis suelen estar desencadenadas por actividades que desplazan el contenido abdominal, estrés psicológico, ejercicio físico, cambios posturales, estornudos, maniobras de Valsalva, algunos alimentos (queso), bebidas alcohólicas, anestesia, angiografías, cirugía y fármacos. Puede existir, en ciertas ocasiones, hipotensión ortostática.

Recuerda

- Se debe sospechar un feocromocitoma en las siguientes situaciones: hipertensión resistente al tratamiento, crisis adrenérgicas, historia familiar de feocromocitoma, síndrome genético que predisponga, incidentaloma adrenal radiológicamente compatible, hipertensión en paciente joven y respuesta presora durante la inducción de la anestesia.

Enfermedades asociadas

Más del 30% de los feocromocitomas asocian mutaciones genéticas en línea germinal que pueden ser heredadas por su descendencia, asociarse con otras manifestaciones clínicas y/o modificar el pronóstico (riesgo de metástasis), por lo que el diagnóstico de feocromocitoma/paraganglioma obliga a valorar la posibilidad de realizar estudios genéticos en todos los pacientes.

El feocromocitoma se asocia a carcinoma medular de tiroides e hiperparatiroidismo en el **MEN tipo 2A** (gen *RET*) y a carcinoma medular de tiroides, gangliomatososis mucocutánea y hábito marfanoide en el **MEN tipo 2B** (gen *RET*).

La asociación del feocromocitoma con la **neurofibromatosis tipo 1** o enfermedad de Von Recklinghausen (gen *NF*) es conocida, pero poco frecuente (descartarlo en presencia de "manchas café con leche" y anomalías vertebrales, si se asocia HTA).

En la **enfermedad de Von Hippel-Lindau** (gen *VHL*) la incidencia de feocromocitoma se eleva hasta el 10-25% (hemangioblastomas retinianos y cerebrospinales, quistes pancreáticos, tumores neuroendocrinos pancreáticos, etc.).

Estos síndromes tienen herencia autosómica dominante. Las mutaciones en el gen de la enzima succinato deshidrogenasa (SDH) dan lugar al síndrome de **paraganglioma familiar** y las mutaciones en SDH-B se han relacionado con la enfermedad metastásica.

Se debe realizar estudio genético en todos los casos según la mayoría de sociedades científicas como la *Endocrine Society* y la *European Society of Endocrinology Clinical Practice*. Hasta el 24 % de los tumores clínicamente esporádicos presentan mutación en línea germinal.

La Sociedad Española de Endocrinología selecciona los casos con mayor riesgo, que son todos los paragangliomas y los feocromocitomas en los siguientes supuestos:

- Bilaterales.
- Antecedentes familiares.
- Menor de 45 años.
- Con datos de síndrome asociado a feocromocitoma/paraganglioma.

Recuerda

- Siempre que se esté ante patologías que puedan asociar un feocromocitoma (p. ej., carcinoma medular de tiroides), se debe descartar la presencia de este antes de tomar ninguna actitud terapéutica o diagnóstica invasiva.

Diagnóstico

Se indica cribado del feocromocitoma en las situaciones descritas en la **Tabla 4.11**.

El diagnóstico de confirmación es bioquímico. Posteriormente se procede al de localización, salvo los que se diagnostican en el estudio de incidentomas.

SEEN	ENDOCRINE SOCIETY
- Crisis adrenérgicas - HTA episódica - HTA resistente al tratamiento - HTA de inicio temprano - DM atípica + HTA - Miocardopatía dilatada - Incidentaloma adrenal - Crisis HTA o arritmia durante la anestesia - Antecedentes familiares de feocromocitoma/paraganglioma o síndrome asociado - Antecedente de GIST o condroma pulmonar (triada de Carney)	- Síntomas y signos sugestivos, sobre todo si son paroxísticos - Síntomas y signos desencadenados por fármacos - Incidentaloma adrenal - Predisposición hereditaria o datos sugestivos de síndrome asociado a feocromocitoma/paraganglioma - Antecedentes de feocromocitoma/paraganglioma

Tabla 4.11. Indicaciones de cribado de feocromocitoma/paraganglioma (según Sociedad Española de Endocrinología [SEEN] y Endocrine Society).

Diagnóstico bioquímico

Se realiza mediante determinación de **metanefrinas (metanefrina y normetanefrina) en orina de 24 horas**, que son superiores a las catecolaminas en orina de 24 horas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) para el diagnóstico. Las metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas tienen una sensibilidad y especificidad del 98%.

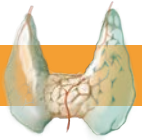
El diagnóstico se confirma si están dos veces por encima del límite superior de la normalidad.

Las **metanefrinas libres fraccionadas en plasma** son más sensibles (elevado valor predictivo negativo), lo cual es útil para el diagnóstico precoz en los síndromes familiares, pero también ocasionan falsos positivos en hasta el 20% de los casos. Se indican en niños no continentes, IRC, síndromes familiares y situaciones de alta sospecha. Se consideran diagnósticas cuando se elevan cuatro veces por encima del límite superior de la normalidad.

La **cromogranina A** está elevada en el 80% de los casos y su elevación es proporcional a la masa tumoral. Es el marcador de elección en los tumores no funcionantes, por ejemplo, paragangliomas de cabeza y cuello. Tiene múltiples falsos positivos (alta sensibilidad y baja especificidad). Los inhibidores de la bomba de protones se deben suspender 10 días antes.

Un inconveniente es que las metanefrinas están sujetas a múltiples interferencias que pueden ocasionar valores falsamente elevados. El que produce mayores aumentos es la levodopa. No existen valores de referencia para enfermos críticos.

El tabaco, el alcohol y ciertos alimentos también puede inducir falsos aumentos en la determinación de catecolaminas/metanefrinas.



Se recomienda evitar los alimentos ricos en tiramina (café, té negro, vainilla, plátano, queso, huevos y frutos secos) al menos los 2 días previos a la recogida de orina cuando se determinen metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas. En las metanefrinas plasmáticas hay menos interferencias por alimentos.

Si tenemos dudas respecto de si una elevación de metanefrinas se debe a un feocromocitoma/paraganglioma o se trata de un falso positivo, puede hacerse el **test de la clonidina** (agonista alfa2 central). Es un test de supresión que consiste en determinar metanefrinas plasmáticas antes y a las 3 horas de administrar clonidina. Es patológico si la normetanefrina no disminuye al valor normal o al menos un 40%.

Recuerda

- Existen varias opciones cuando se trata de diagnosticar un feocromocitoma.
- La elección de uno u otro test debe considerarse en función del grado de sospecha clínica. En los pacientes con alto riesgo, la determinación de metanefrinas plasmáticas puede estar justificada por su elevada sensibilidad. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones en que el diagnóstico es poco probable, la utilización de un parámetro que ofrezca mayor especificidad con aceptable sensibilidad, como la determinación de metanefrinas urinarias, puede ser de elección para evitar la alta tasa de falsos positivos en una población de bajo riesgo.

Localización

Diagnóstico de localización se realiza después de la confirmación bioquímica. Las técnicas de imagen empleadas son las siguientes (Tabla 4.12):

- TC abdominal.** Es la prueba de primera elección en general. Aparece como masa heterogénea, hipervascularizada y existencia de un retraso en el lavado de contraste.
- RMN abdominal.** Produce una señal característica hiperintensa en T2. Es la prueba de primera elección en metástasis, tumores de cabeza y cuello, necesidad de limitar la radiación (niños) y alergia al contraste o presencia de clips metálicos.

Entre las ventajas de la RMN se encuentran la alta sensibilidad en detectar enfermedad adrenal y la ausencia de exposición a radiaciones ionizantes.

Además, no precisa preparación con bloqueadores adrenérgicos, ya que puede realizarse sin contraste intravenoso, y en caso de ser necesarios, estos son muy seguros.

TC	RMN
> 10UH - Retraso de lavado (< 50 %) - Densidad homogénea (tumores pequeños) o heterogénea - Zonas necróticas (tumores grandes) o quísticas o calcificaciones	- Hiperintensa en T2 (poco frecuente pero muy específico) - Hipervascular tras gadolinio

Tabla 4.12. Características de los feocromocitomas y paragangliomas en las pruebas de imagen.

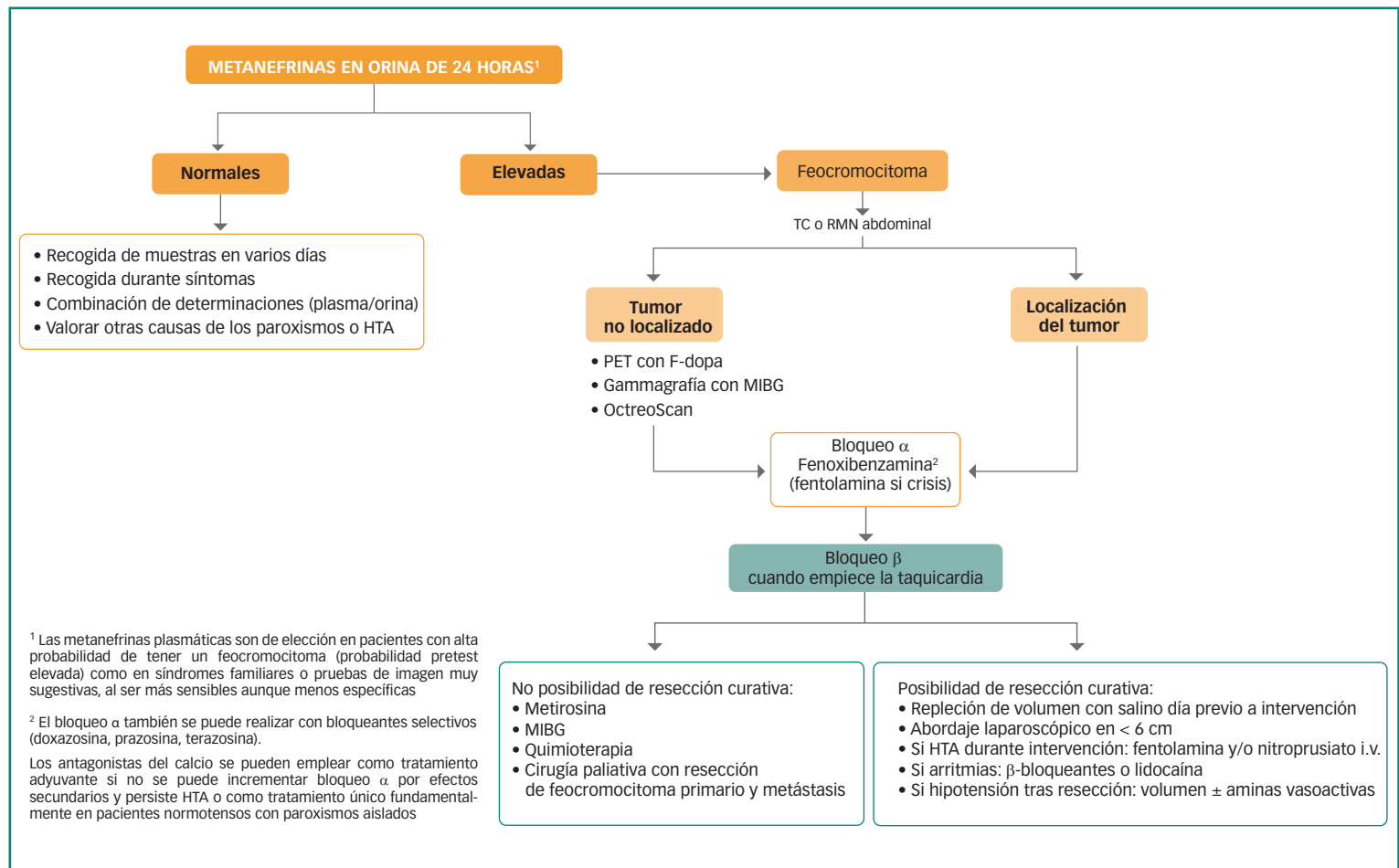


Figura 4.18. Diagnóstico y tratamiento del feocromocitoma.

Pruebas funcionales

En el estudio del feocromocitoma se emplean las siguientes pruebas funcionales:

- El referente es el **PET con F-DOPA**. Su sensibilidad y especificidad es cercana al 100%.
Está indicada su realización cuando existe sospecha clínica o diagnóstico bioquímico y no se localiza el tumor. También en el seguimiento en pacientes con mutaciones en un gen de alto riesgo de malignidad.
- La **gammagrafía con metayodobenzilguanidina (MIBG)** es más sensible para feocromocitomas que para paragangliomas. Son indicaciones de petición de MIBG: pacientes con TC/RMN negativa, alto riesgo de enfermedad metastásica, tumores mayores de 10 cm, sospecha de multifocalidad (casos hereditarios) o enfermedad recurrente.
- La **gammagrafía con pentetreotida-In-111 (OctreoScan)** es útil para el diagnóstico de metástasis de feocromocitomas con MIBG negativa y paragangliomas de cabeza o cuello (quemodectomas).

Tratamiento

El único tratamiento curativo es la cirugía. Antes de la misma debe realizarse una preparación farmacológica con alfa y beta bloqueo para evitar una liberación incontrolada de catecolaminas durante el acto quirúrgico (Figura 4.18).

El betabloqueo sin alfabloqueo previo tiene riesgo de crisis hipertensiva porque se bloquea la vasodilatación mediada por los receptores beta 2 y aumenta la activación de los receptores alfa adrenérgicos.

Antes de la cirugía se recomienda dieta rica en sal y aumento del consumo de líquidos, al igual que sueroterapia la noche previa a la intervención.

La extirpación del tumor induce vasodilatación generalizada con hipotensión. La repleción de líquidos y solutos atenúa este efecto.

Bloqueo adrenérgico

Deben emplearse tanto el bloqueo alfa como el bloqueo beta, siguiendo las normas que se detallan a continuación:

- **Alfa bloqueo.** Clásicamente se emplea la fenoxibenzamina (no selectivo, bloqueo no competitivo). Se inicia 10-14 días antes de la intervención. El objetivo de PA es < 120/80 mmHg con PA sistólica > 90 mmHg. Los efectos secundarios que pueden aparecer son ortostatismo, congestión nasal y astenia.
La Endocrine Society propone otros alfabloqueantes como la doxazosina, prazosina o terazosina (antagonistas α -1 selectivos). Estos pueden resultar útiles para el control de la TA durante el estudio diagnóstico o en aquellos pacientes que precisan un tratamiento prequirúrgico más prolongado por sus menores efectos secundarios. A partir del segundo o tercer día del bloqueo α -adrenérgico se recomienda comenzar con una dieta rica en sal (> 5 g/día) para expansión de volumen (contraindicado en insuficiencia cardíaca o renal).
- **Beta bloqueo (propranolol o atenolol).** Se suele iniciar unos 10-14 días antes de la cirugía o cuando comience la taquicardia refleja. Es necesario más tiempo si IAM reciente, cardiopatía/vasculitis por catecolaminas, HTA refractaria.
El objetivo de frecuencia cardíaca es 60-70 lpm sentado y 70-80 lpm en bipedestación.

Recomenda

- El tratamiento preoperatorio con bloqueadores alfa se utiliza para contrarrestar la liberación masiva de catecolaminas durante la cirugía.

Otros fármacos antihipertensivos

Otros fármacos antihipertensivos son los siguientes:

- **Calcio-antagonistas:** amlodipino, nicardipino. Se pueden emplear como tratamiento adyuvante si no se puede incrementar bloqueo α por efectos secundarios y persiste HTA, o como tratamiento único fundamentalmente en pacientes normotensos con paroxismos aislados.
- **Metirosina.** Induce disminución de la síntesis de catecolaminas. Se emplea asociada a alfa bloqueo para mejorar cifras de TA, especialmente en pacientes con gran carga tumoral o previo a procedimientos invasivos, por ejemplo, embolización de metástasis.
- Las crisis hipertensivas en el quirófano se tratan con **nitroprusiato sódico o fentolamina**; las arritmias, con **lidocaína o esmolol**.

En la Figura 4.19. se resume el algoritmo de diagnóstico y tratamiento del feocromocitoma.

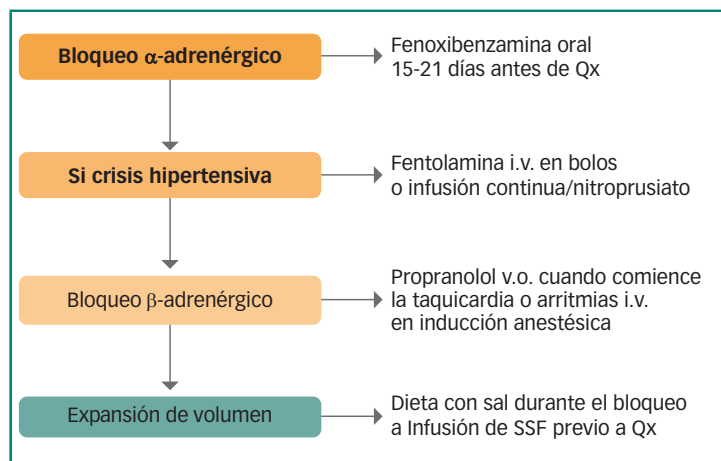


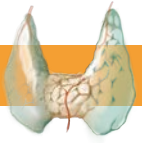
Figura 4.19. Tratamiento preoperatorio del feocromocitoma (Qx: cirugía).

Recomenda

- Manejo preoperatorio del feocromocitoma: 1) bloqueo α ; 2) bloqueo β , si es preciso (taquiarritmias); 3) carga de volumen preoperatoria.
- Es muy importante recordar que nunca se debe administrar β -bloqueantes antes de haber realizado el bloqueo α , puesto que se desencadenaría una crisis hipertensiva.

Tratamiento quirúrgico

El procedimiento de elección es la laparoscopia en pacientes con feocromocitoma suprarrenal único < 6 cm sin signos de malignidad. La cirugía anterior abierta es el procedimiento de elección para los paragangliomas abdominales, aunque también puede intentarse la laparoscopia.



El tratamiento quirúrgico de los feocromocitomas conlleva un alto riesgo de complicaciones perioperatorias.

La manipulación del tumor, así como otros estímulos, puede dar lugar a la aparición de crisis hipertensivas o arritmias, y tras la resección tumoral puede aparecer un cuadro de hipotensión arterial severa.

El tratamiento hemodinámico de estos pacientes a veces es complicado debido al fenómeno de *down regulation* de los receptores adrenérgicos secundario a la exposición prolongada a altas concentraciones de catecolaminas.

Inmediatamente antes de la resección, se retira la medicación antihipertensiva y, justo después, ha de iniciarse perfusión de suero glucosado al 5% para evitar la hipoglucemia.

El tratamiento preoperatorio con sueroterapia reduce la hipotensión posterior, aunque a veces es necesaria la administración de noradrenalina intravenosa. La ausencia de bache hipotensor indica la persistencia del tumor.

Si se diagnostica un feocromocitoma durante el embarazo, cuando ocurre durante el primer y segundo trimestre, es necesario tratar a la paciente con fenoxibenzamina y extirpar el tumor una vez localizado (no hace falta esperar al término de la gestación).

Si el diagnóstico es durante el tercer trimestre, se efectuará un tratamiento con bloqueantes adrenérgicos y se realizará cesárea, extirpándose inmediatamente el tumor durante el mismo acto quirúrgico.

Cuando el feocromocitoma es maligno e irresecable, se puede utilizar la radioterapia, aunque tiene un valor limitado. La administración de quimioterapia con empleo de ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina se ha mostrado de utilidad.

Se pueden utilizar inhibidores de mTor (everolimus) de la tirosina-quinasa (sunitinib, pazopanib, cabozantinib).

La terapia metabólica está indicada si hay carga tumoral alta y captación en pruebas funcionales: ^{123}I MIBG o radionúclidos.

Recuerda

- Alrededor del 10% de los feocromocitomas y hasta un 50% de los paragangliomas son malignos. Histológica y bioquímicamente son similares.
- La única prueba evidente de la presencia de un feocromocitoma maligno es la invasión local o la presencia de metástasis, que puede ocurrir hasta 20 años después de la resección del tumor.

Casos clínicos

Mujer de 73 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y DM tipo 2 bien controlada con terapia oral que acude al Servicio de Urgencias por clínica progresiva de 2 meses de evolución consistente en astenia y debilidad progresiva con incapacidad para la deambulación en los días previos, hirsutismo facial progresivo, aparición de hematomas generalizados (imagen vinculada), sangrado vaginal de 1 mes de evolución y deterioro de las cifras de presión arterial y cifras de glucemia.

En el Servicio de Urgencias se objetivan cifras de presión arterial de 190/100 mmHg y los siguientes resultados analíticos: glucemia venosa, 384 mg/dL; creatinina plasmática, 1,6 mg/dL; Na plasmático, 145 mEq/L; K plasmático, 2,9 mEq/L; recuento leucocitaria total, 12.320/mm³ (N: 90%); pH venoso, 7,6; HCO₃, 36 mmol/L. ¿Cuál es el diagnóstico sindrómico más probable de la paciente?



- 1) Hiperaldosteronismo primario.
- 2) Feocromocitoma.
- 3) Síndrome de Cushing.
- 4) Insuficiencia suprarrenal primaria.

RC: 3

Se procede al ingreso en planta de la paciente para confirmación diagnóstica. ¿Cuál sería el proceder diagnóstico más adecuado en este momento?

- 1) Realización de TC torácica.
- 2) Confirmación bioquímica del síndrome de Cushing.
- 3) Realización de TC abdominal.
- 4) OctreoScan.

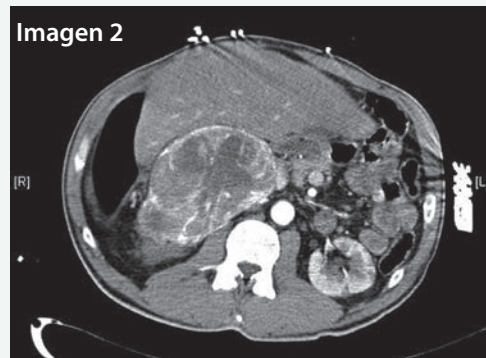
RC: 2

Los resultados del estudio bioquímico de la paciente son los siguientes: cortisol urinario en dos muestras de 24 horas > 800 µg (límite superior de la normalidad, 140 µg/24 h); cortisol plasmático tras supresión con 1 mg de dexametasona nocturno, 25 µg/dL; DHEA-S, 920 µg/dL (límite superior, 450 µg/dL); testosterona total, 6 ng/mL (límite superior, 0,65 ng/mL); androstendiona, 8 ng/mL (límite superior, 4,5 ng/mL); 17-OH-progesterona, 6 ng/mL (límite superior, 3 ng/mL); 17-β-estradiol, 415 µg/mL (límite superior, 400 µg/mL) y ACTH < 1 pg/mL. ¿Cuál sería la prueba de imagen a realizar a continuación para confirmar el diagnóstico etiológico de sospecha?

- 1) TC abdominal de corte fino ante la sospecha de carcinoma adrenal.
- 2) TC torácica ante la sospecha de carcinoma pulmonar de célula pequeña.
- 3) OctreoScan ante la sospecha de tumor carcinoide productor de CRH.
- 4) RM hipofisaria ante la sospecha de macroadenoma hipofisario productor de ACTH.

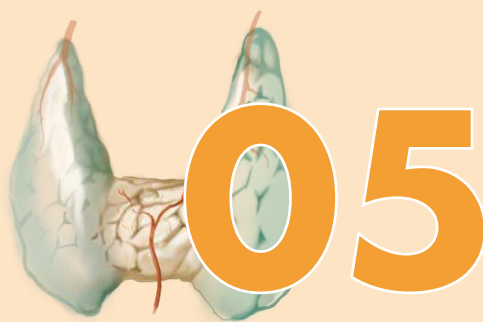
RC: 1

Se procede a realización de TC abdominal (Imagen 2) que muestra una masa de contornos lobulados dependiente de glándula suprarrenal derecha de 14 cm de diámetro mayor con zonas hipodensas sugestivas de necrosis y calcificaciones heterogéneas y que contacta con estructuras adyacentes. Se observa una LOE hepática de 2 cm en lóbulo hepático izquierdo compatible con metástasis. Se completa estudio con TC torácica en la que no se objetivan lesiones compatibles con metástasis. ¿Cuál sería el proceder terapéutico inicial de elección en este momento?



- 1) Adrenalectomía bioquímica como tratamiento exclusivo.
- 2) Radioterapia local paliativa.
- 3) Tratamiento combinando quimioterapia y radioterapia con intención curativa.
- 4) Adrenalectomía unilateral y escisión de lesión metastásica previa normalización de cortisolemia farmacológicamente.

RC: 4



Diabetes mellitus

Orientación MIR

Tema de importancia máxima en el MIR, especialmente lo referido al tratamiento general de la diabetes mellitus (dieta, ejercicio, antidiabéticos no insulínicos, insulina y monitorización; préstese especial atención a la [Tabla 5.20](#) y [Figura 5.9](#)), criterios y categorías diagnósticas, y definición y tratamiento de las complicaciones metabólicas agudas y crónicas.

Preguntas MIR

- D MIR 23-24, 188; MIR 23-24, 190; MIR 23-24, 201
D MIR 20-21, 71
D MIR 14-15, 87; MIR 14-15, 88; MIR 14-15, 173
- D MIR 22-23, 57; MIR 22-23, 159; MIR 22-23, 163; MIR 22-23, 193; MIR 22-23, 194
D MIR 18-19, 88
D MIR 13-14, 96
- D MIR 21-22, 50; MIR 21-22, 51; MIR 21-22, 55; MIR 21-22, 168
D MIR 17-18, 89
D MIR 12-13, 58; MIR 12-13, 59
- D MIR 16-17, 87; MIR 16-17, 88

Conceptos clave

- La DM tipo 1 constituye el 5-10% del total y se debe a un déficit de la secreción de insulina por destrucción de las células β del páncreas, con niveles muy bajos de péptido C. Es insulino dependiente.

● La DM tipo 2 constituye el 90-95% del total de pacientes con DM y conlleva resistencia a la acción de la insulina y un déficit relativo de insulina.

● La DM se diagnostica por la elevación de glucemia basal (≥ 126), de HbA1c ($\geq 6,5\%$) y/o por la respuesta a la SOG.

● Existen insulinas de acción rápida como la insulina regular o cristalina, aspártica, lispro y glulisina (si se varía la dosis controlamos la glucemia posprandial); y de acción prolongada como NPH, glargina, detemir y degludec (al variar la dosis se controla la glucemia preprandial).

● El autocontrol glucémico domiciliario con glucemias capilares o intersticiales es imprescindible para el manejo terapéutico de los pacientes con DM 1 y DM 2 en tratamiento con insulina.

● La hiperglucemia antes del desayuno puede deberse a una hipoglucemia previa nocturna (fenómeno Somogy), y habría que disminuir la dosis de insulina nocturna; o a fenómeno del alba, por exceso de hormonas contrainsulares, en la que habría que

aumentar la dosis de insulina de la cena o el ritmo de infusión de insulina en las horas previas si el paciente se encuentra en tratamiento con bomba de insulina.

● Se debe considerar la insulina como tratamiento inicial de la DM tipo 2 en pacientes que presentan pérdida de peso, poliuria, polidipsia asociada a niveles muy elevados de glucemia o HbA1c. También si están contraindicados antidiabéticos diferentes de la insulina y en las personas hospitalizadas por enfermedad aguda.

● La cetoacidosis diabética (CAD) se define por una glucemia superior a 200 mg/dL, cuerpos cetónicos + en orina o suero, pH $\leq 7,30$ con *gap* elevado (≥ 10) y bicarbonato bajo.

● La CAD se trata con insulina i.v. hasta corregir la acidosis y hasta 2 horas después de iniciar la insulina s.c.

● No debe iniciarse la administración de insulina si existe potasemia $< 3,5$ mEq/L hasta su corrección.

● La descompensación hiperglucémica hiperosmolar se caracteriza por hiperglucemia importante (> 600 mg/dL) y osmolaridad plasmática elevada, con posible acidosis láctica (no cetónica). Su tratamiento se basa en la rehidratación y también se utilizan insulina, potasio (excepto si está elevado) y bicarbonato (si pH $< 7,20$).

La diabetes *mellitus* (DM) es una enfermedad que afecta al metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, con una etiopatogenia diversa que nos permite clasificarla en diferentes tipos:

- DM tipo 1 (DM 1).
- DM tipo 2 (DM 2).
- DM gestacional.
- Otros tipos de DM.

La diabetes *mellitus* se caracteriza por la presencia de **niveles elevados de glucosa plasmática**, lo que puede dar lugar al desarrollo de **complicaciones**, que pueden ser:

- **Agudas:** cetoacidosis diabética, descompensación hiperglucémica hiperosmolar.
- **Crónicas:** retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética, enfermedad vascular.

5.1. Epidemiología

En España, la prevalencia de DM 2 en adultos es del 14,8% según el estudio **di@bet.es**. La frecuencia aumenta con la edad, alcanzando más del 30% en mayores de 75 años. Hasta el 30% de adultos padecían algún tipo de alteración del metabolismo hidrocarbonado, el 13,8% cumplía criterios de DM, y de estos, la mitad no lo sabían, es decir, eran diabetes no diagnosticadas.

La prevalencia de DM 1 en España es de 0,2-0,3% y su incidencia está en aumento. Hay dos picos de edad de máxima incidencia: sobre los 5-7 años y en la pubertad. Se ha descrito un patrón estacional, con mayor aparición en invierno. Existe un predominio masculino a partir de los 14 años. La probabilidad de padecer DM 1 en un familiar de primer grado es del 5%, pero si es un gemelo monocigoto aumenta hasta el 50%.

5.2. Diagnóstico

En la **Tabla 5.1** se encuentran los criterios diagnósticos actuales de la DM según la Asociación Americana de Diabetes (*American Diabetes Association* [ADA]).

DIAGNÓSTICO DE DM
1. Hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ El test debe realizarse con un método certificado y estandarizado.
2. Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL ¹ . El ayuno se define como la no ingesta calórica durante al menos 8 h
3. Glucemia plasmática a las 2 h después del test de tolerancia oral a la glucosa con 75 g (SOG 75 g) ≥ 200 mg/dL ¹
4. Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dL en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica ²
¹ Una cifra diagnóstica de DM con cualquiera de estos test ha de confirmarse mediante una segunda determinación, preferentemente con el mismo test.
² El criterio descrito en el punto 4 no precisa confirmación.

Tabla 5.1. Criterios para el diagnóstico de DM ► MIR 21-22, 168.

Recordar

- En una primera fase de la hiperglucemia puede aparecer un síndrome clásico que consiste en polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso.
- También pueden aparecer infecciones de repetición, mala cicatrización de heridas, prurito, neuropatía, enfermedad coronaria o vasculopatía, sobre todo si debuta en pacientes menores de 45 años.

El diagnóstico exige **dos pruebas alteradas** (puede ser la misma repetida en dos días diferentes, o dos distintas en una muestra). Cada prueba tiene una sensibilidad distinta: la más sensible es la sobrecarga oral de glucosa, seguido de la glucemia basal y, por último, la hemoglobina glucosilada.

No existe una prueba superior a otra, ya que cada una de ellas no detecta diabetes en los mismos individuos.

Cuando hay resultados discordantes en dos parámetros, se debe repetir el más alto. En caso de resultados límite, se debe repetir en 3-6 meses.

Existen condiciones que distorsionan los resultados de la HbA1c, como la anemia de células falciformes, el embarazo (segundo y tercer trimestre y postparto), la deficiencia de la 6-glucosa-fosfato-deshidrogenasa, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la hemodiálisis y la terapia con eritropoyetina, en cuyo caso solo se utilizarán criterios glucémicos.

En presencia de un **paciente que refiere clínica sugerente de hiperglucemia**, como pérdida de peso, poliuria y polidipsia, se debería solicitar una determinación de glucosa plasmática de manera inmediata, ya que **un valor ≥ 200 mg/dL** (independientemente de cuándo realizó la última ingesta) permitiría establecer el diagnóstico de DM.

Recordar

- Si el paciente presenta cetoacidosis diabética o descompensación hiperglucémica hiperosmolar o síntomas clásicos de hiperglucemia acompañados de glucemia ≥ 200 mg/dL, el diagnóstico es cierto y no precisa confirmación analítica posterior.

Hay tres situaciones intermedias que, sin alcanzar los niveles requeridos para el diagnóstico de DM, constituyen factores de riesgo para el desarrollo posterior de DM (por eso se las suele denominar **prediabetes**) y de enfermedad vascular (**Figura 5.1**):

- Intolerancia a hidratos de carbono, cuando la glucemia plasmática a las 2 horas de la SOG con 75 g es ≥ 140 y < 200 mg/dL.
- Glucosa alterada en ayunas, si la glucemia plasmática en ayunas es ≥ 100 y < 126 mg/dL.
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 5,7-6,4%.

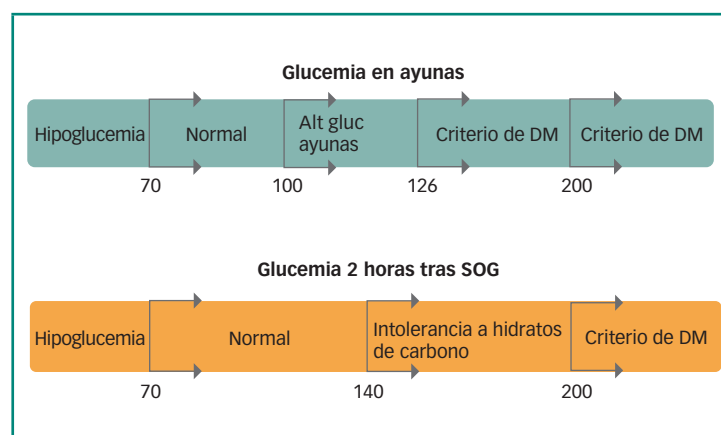
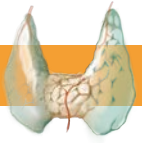


Figura 5.1. Niveles normales y patológicos de glucemia.



■ Cribado de diabetes

El cribado debe realizarse a partir de los 35 años; antes si existen factores de riesgo como IMC ≥ 25 kg/m². En la **Tabla 5.2** se especifican los criterios para el cribado en adultos.

- Si los resultados son normales deben repetirse en tres años. Aunque en individuos con alto riesgo, especialmente si hay aumento de peso, pueden ser útiles intervalos más cortos entre las pruebas de cribado.
- En pacientes con prediabetes se debe realizar monitorización anual.
- La prediabetes se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular. Se sugiere cribado y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular. La prevención de la progresión de la prediabetes a diabetes da como resultado tasas más bajas de retinopatía y nefropatía.

1. Se debe considerar la detección sistemática de diabetes en adultos con sobrepeso u obesos (IMC ≥ 25 kg/m² o ≥ 23 kg/m² en estadounidenses de origen asiático) que tengan uno o más de los siguientes factores de riesgo:
 - Familiar de primer grado con diabetes
 - Raza/etnia de alto riesgo (p. ej., afroamericanos, latinos, nativos norteamericanos, estadounidenses de origen asiático, nativos de las islas del Pacífico)
 - Antecedentes de ECV
 - Hipertensión (presión arterial 140/90 mmHg o con tratamiento antihipertensivo)
 - Colesterol HDL < 35 mg/dL (0,90 mmol/L) o triglicéridos > 250 mg/dL
 - Mujeres con síndrome de ovario poliquístico.
 - Inactividad física
 - Otros cuadros clínicos asociados con resistencia a la insulina (p. ej., obesidad grave, acantosis nigricans)
2. Para pacientes con prediabetes (HbA_{1c} $\geq 5,7\%$, TAG o GAA, los análisis deben ser anuales.
3. Las mujeres con diagnóstico de DMG deben realizarse análisis de por vida, al menos, cada 3 años
4. Para todos los demás pacientes, los análisis deben comenzar a los 35 años
5. Si los resultados son normales, los estudios deben repetirse, como mínimo, cada 3 años, o con más frecuencia, según los resultados iniciales y el nivel de riesgo
6. Personas con VIH

DMG: diabetes mellitus gestacional; ECV: enfermedad cardiovascular; GAA: glucosa alterada en ayunas; IMC: índice de masa corporal; TAG: tolerancia alterada a la glucosa

Tabla 5.2. Indicaciones de cribado de diabetes/prediabetes en adultos.

5.3. Clasificación

La ADA divide la DM en: DM 1, DM 2, otras diabetes (incluye monogénicas, neonatales, enfermedades del páncreas exocrino, fármacos, etc.) y diabetes gestacional. La clasificación de la ADA no se ha modificado desde 2015 (**Tabla 5.3**).

La OMS distingue entre: DM 1, DM 2, formas híbridas (DM del adulto inmunomediada lentamente evolutiva –antes conocida como LADA [*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*]- y DM 2 propensa a la cetosis), otros tipos específicos (monogénicas, enfermedades del páncreas exocrino, enfermedades endocrinas, inducida por fármacos o drogas, relacionada con infecciones, formas específicas inmunomediadas, otros síndromes genéticos, no clasificadas) e hiperglucemia detectada en el embarazo (incluye DM 1 y DM 2 detectada por primera vez en el embarazo y diabetes gestacional).

I. DM 1A	DM 1A. Autoinmune	
	DM 1B. Idiopática	
II. DM 1B (RESISTENCIA INSULÍNICA ± DÉFICIT DE SECRECIÓN)		
III. OTROS TIPOS DE DIABETES ESPECÍFICOS	a. DM por defectos genéticos que afectan a la función de la célula β	• MODY 3 (HNF-1α) • MODY 1 (HNF-4α) • MODY 2 (glucocinasa) • Otras formas infrecuentes de MODY (MODY 4, <i>IPF-1</i>; MODY 6, <i>NeuroD1</i>; MODY 7, <i>CEL VNTR</i>) • Diabetes neonatal transitoria (región 6q24) • Diabetes neonatal permanente (<i>KCNJ11</i>) • ADN mitocondrial • Otros
	b. DM por defectos genéticos que afectan a la acción de la insulina	• Resistencia a insulina tipo A • Leprechaunismo • Síndrome de Rabson-Mendenhall • Diabetes lipoatrófica • Otros
	c. DM por enfermedades del páncreas exocrino	• Pancreatitis • Trauma/pancreatectomía • Neoplasia • Fibrosis quística • Hemocromatosis • Pancreatopatía fibrocalculosa • Otros
	d. DM asociada a endocrinopatías	• Acromegalia • Síndrome de Cushing • Glucagonoma • Feocromocitoma • Hipertiroidismo • Somatostatina • Aldosteronoma • Otros
	e. DM inducida por fármacos o productos químicos	• Vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormonas tiroideas, diazóxido, agonistas β-adrenérgicos, tiazidas, interferón, otros
	f. Infecciones	• Rubéola congénita, citomegalovirus, otras
	g. Formas poco comunes de DM mediada por mecanismo inmunitario	• Síndrome del hombre rígido, Ac frente al receptor de la insulina, otros
	h. Otros síndromes genéticos asociados a DM	• Síndrome de Down • Síndrome de Klinefelter • Síndrome de Turner • Síndrome de Wolfram • Ataxia de Friedreich • Corea de Huntington • Síndrome de Laurence-Moon-Biedl • Porfiria • Síndrome de Prader-Willi • Distrofia miotónica • Otros
IV. DIABETES GESTACIONAL		

Tabla 5.3. Clasificación etiológica de la DM.

Recordar

- Las endocrinopatías que pueden producir DM son: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina y hiperaldosteronismo, entre otros.

Diabetes mellitus tipo 1

La DM 1 constituye el 5-10% del total y se debe al déficit (habitualmente absoluto) en la secreción de insulina motivado por la destrucción de las células β del páncreas, que se puede demostrar al objetivar niveles muy bajos de péptido C. Estos pacientes precisan la administración de insulina para prevenir la aparición de cetoacidosis. Habitualmente, la edad de diagnóstico es antes de los 35 años.

Se distinguen **dos subtipos**:

- **DM 1A:** 5-10% del total. Sucede por destrucción autoinmune de las células β . En la destrucción inmunitaria de las células β intervienen, probablemente, tanto la inmunidad humoral como la inmunidad celular **MIR 16-17, 87**.

Existen distintos anticuerpos que se emplean como marcadores de la DM 1A (**Tabla 5.4**) y además, los linfocitos T citotóxicos activados y los macrófagos infiltran los islotes pancreáticos, produciendo una "insulitis". Existe asociación con HLA DQB1 y DRB1: HLA DR3-DQ2, HLA DR4-DQ8. HLA DR2 es protector. La tasa de concordancia de DM 1 en gemelos monocigóticos oscila entre el 30-70%, lo que apunta a que existen otros factores implicados.

Se han señalado numerosos factores ambientales que desencadenarían el proceso autoinmunitario en sujetos genéticamente predispuestos **MIR 16-17, 87; MIR 15-16, 152**.

Hay ensayos clínicos para prevenir o retrasar la DM 1 en sujetos de alto riesgo; el **teplizumab** es prometedor.

NOMENCLATURA	ANTÍGENO	CARACTERÍSTICAS
IAA	Insulina y proinsulina	Aparición muy temprana
Anti-GAD	Descarboxilasa del ácido glutámico	• Presentes en el 70% de los casos al diagnóstico • Los más utilizados en el momento actual en la clínica
Anti-IA2A	Tirosin-fosfatasa tipo 2	• Proteína neuroendocrina con actividad tirosin-fosfatasas • Presentes en el 60% de los casos en el momento del diagnóstico • De aparición más tardía que los anti-GAD o IAA
Anti-ZnT8	Canal de zinc	Presentes en el 60-80% de los casos en el momento del diagnóstico

El 95% de los pacientes con DM tipo 1 presenta positividad para alguno de los 4 anticuerpos.

Tabla 5.4. Anticuerpos en la DM 1.

- **DM 1 idiopática.** Los pacientes tienen insulinoopenia permanente y son proclives a la cetoacidosis, pero sin autoinmunidad contra las células β . Solo una minoría de pacientes pertenecen a esta categoría.

El inicio de los **síntomas** suele ser brusco, con síntomas cardinales atribuibles a la hiperglucemia de días o semanas de evolución: poliuria, polidipsia, polifagia, astenia y pérdida de peso. En niños puede manifestarse como enuresis secundaria. En muchas ocasiones, la enfermedad debuta con cetoacidosis diabética.

Los pacientes con DM 1 pueden ser delgados o tener un peso normal, pero la presencia de obesidad no excluye la posibilidad de presentar DM 1. El **tratamiento** con insulina es necesario desde el diagnóstico de la enfermedad.

Tras el inicio de la insulino terapia, existe con frecuencia un período de remisión parcial llamado "luna de miel", que puede durar desde pocos meses hasta incluso años. Durante este período, las necesidades de insulina son bajas y el control metabólico es fácil de conseguir.

Existe un subtipo conocido como **LADA** que la ADA incluye en la DM 1 porque hay destrucción de las células β de causa autoinmune. Estos pacientes presentarán también destrucción de células β y necesidad precoz de insulización.

Diabetes mellitus tipo 2

La DM 2 es la **forma más frecuente de diabetes**, pudiendo llegar hasta el 90% de casos. El riesgo aumenta con la edad, con la obesidad y con el sedentarismo. Los pacientes que no tienen sobrepeso u obesidad pueden tener una mayor distribución abdominal de la grasa.

Es más frecuente en mujeres con diabetes gestacional previa, sujetos con hipertensión, dislipemia, síndrome del ovario poliquístico y en ciertas etnias.

Algunos medicamentos aumentan el riesgo de desarrollar DM 2, como las tiazidas y algunos fármacos empleados en el tratamiento del VIH.

Suele comenzar en edades intermedias o avanzadas de la vida (habitualmente > 40 años). Es frecuente que el diagnóstico se realice como hallazgo casual en pacientes asintomáticos. En ocasiones, la DM 2 puede debutar con una descompensación hiperglucémica hiperosmolar.

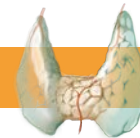
Se caracteriza por la pérdida progresiva de la secreción de insulina, generalmente en el contexto de **resistencia a la insulina**. Puede existir déficit de insulina, pero es más relativo que absoluto. Raramente desarrollan cetoacidosis y, cuando esto ocurre, es en el contexto de estrés grave, infección o toma de fármacos como corticoides, antipsicóticos atípicos e ISGLT-2.

La DM 2 es una enfermedad en la que influyen factores genéticos poligénicos no claramente establecidos. No obstante, **la influencia genética es aún más importante que en la DM 1**, como se deriva del hecho de que aproximadamente un 40% de los pacientes con DM 2 tenga un progenitor con la enfermedad o que la concordancia entre gemelos homocigotos ronde aproximadamente el 90%. Respecto a los factores ambientales, la mayoría de los pacientes con DM 2 tienen sobrepeso u obesidad. Otros factores ambientales implicados son el envejecimiento, la inactividad física y las dietas hipercalóricas.

El **tratamiento** va dirigido a la normalización de la glucemia y al control de los factores de riesgo vascular, que frecuentemente se asocian, tales como obesidad, hipertensión arterial o hiperlipidemia.

Los cambios en los hábitos de vida deben acompañarse desde el diagnóstico junto con tratamiento farmacológico con metformina.

La reducción de peso permite una corrección importante de la hiperglucemia; incluso, la reducción muy importante del peso (como en el caso de la obesidad mórbida tras cirugía de la obesidad) puede lograr la remisión completa de la diabetes con normalización de los niveles de glucemia sin necesidad de tratamiento farmacológico.



En la **Tabla 5.5.** se resumen las principales diferencias entre DM tipo 1 y DM tipo 2.

	DM 1	DM 2
Edad al diagnóstico	Típicamente niños o adolescentes, aunque la edad no excluye el diagnóstico	> 40 años
Peso	Pueden tener un peso normal, aunque el sobrepeso no excluye el diagnóstico	Sobrepeso u obesidad
Inicio	Brusco, incluso con cetoacidosis	Insidioso, incluso hallazgo asintomático
Tratamiento	Siempre insulina	Dieta, antidiabéticos orales/inyectables o insulina
Tendencia a la cetosis	Sí	No
Herencia	Predisposición HLA Concordancia del 30-70% en gemelos idénticos	Poligénica no bien definida Concordancia > 90% en gemelos idénticos
Autoinmunidad contra la célula β	Sí	No
Péptido C	Indetectable fuera del período de luna de miel	Detectable
Insulinorresistencia	No	Sí

Tabla 5.5. Diferencias entre DM 1 y DM 2.

■ Diabetes monogénicas

Son un grupo heterogéneo de diabetes causadas por mutaciones en un solo gen que es necesario y suficiente para producir la enfermedad. En general, se transmiten mediante herencia autosómica dominante. Engloban menos del 5% del total de las diabetes.

Se distinguen dos grupos principales: las asociadas con resistencia a insulina y las asociadas con un defecto de la secreción de insulina (**Tabla 5.6**).

A. ASOCIADAS CON RESISTENCIA A LA INSULINA	B. ASOCIADAS CON UN DEFECTO EN LA SECRECIÓN DE LA INSULINA
Mutaciones en el receptor de la insulina: • Resistencia a la insulina tipo A • Síndrome de Rabson-Mendenhall • Leprechaunismo Diabetes lipodistróficas	• Mutación en el gen de la insulina/proinsulina • Mutación mitocondrial • MODY

Tabla 5.6. Diabetes monogénicas.

Diabetes monogénicas asociadas a resistencia a la insulina

Se deben a mutaciones en el gen que codifica el receptor de la insulina y producen síndromes de resistencia insulínica.

Los síndromes de resistencia insulínica grave son aquellos en los que se precisan cantidades muy elevadas de insulina para el control metabólico (necesidad de más de 200 UI/día o de más de 1,5 UI/kg/día).

Este grupo incluye:

- **Síndrome de resistencia a insulina tipo A.** Causada por mutaciones en el dominio tirosina quinasa del receptor de la insulina. Las pacientes mujeres se caracterizan por presentar niveles marcadamente elevados

de insulina, signos de virilización y ovarios poliquísticos, siendo además la mayoría de raza afroamericana. Su tratamiento se basa en el uso de metformina y tiazolidinedionas.

- **Síndrome de Rabson-Mendenhall.** Forma menos grave de leprechaunismo con herencia AR. Asocia hiperglucemia persistente y cetoacidosis refractaria al tratamiento con insulina, alteraciones faciales, hiperplasia de la glándula pineal, acantosis *nigricans*, hirsutismo, alteraciones dentarias y ungueales, y crecimiento acelerado, con una esperanza de vida muy corta (< 10 años). El tratamiento se realiza con insulina, IGF-I recombinante (mercasermina) y antidiabéticos orales como metformina.

- **Leprechaunismo (o síndrome de Donohue).** Forma más extrema de resistencia a la insulina, que también se transmite de forma autosómica recesiva.

Se caracteriza por resistencia a la insulina con hiperinsulinismo. Clínicamente presentan CIR, hipoglucemia de ayuno, hirsutismo, escasa grasa subcutánea, rasgos dismórficos y enanismo. Su expectativa de vida es de 1 a 2 años.

El tratamiento se realiza con IGF-I recombinante.

- **Resistencia a la insulina en relación con diabetes lipotrófica.** Son desórdenes heterogéneos caracterizados por pérdida del tejido adiposo. Son poco frecuentes y suele tratarse de formas parciales.

El tratamiento se fundamenta en la dieta, la actividad física, los fármacos antidiabéticos (especialmente metformina y pioglitazona) y la insulina en dosis masivas.

■ Diabetes monogénicas asociadas a un defecto de secreción de insulina

La diabetes monogénicas asociadas a un defecto de secreción de insulina son:

- **Diabetes mitocondrial.** Entre el 0,5 y el 2,8% de los sujetos con DM tienen mutaciones del ADN mitocondrial.

La herencia es dominante ligada al cromosoma X, por lo que se puede manifestar en ambos sexos.

La diabetes suele suceder entre la década de los 30 y los 50 y se caracteriza por hiperglucemia progresiva.

Puede formar parte de síndromes como MIDD (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness*), caracterizado por DM, sordera neurosensorial y distrofia macular o MELAS (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, ictus). Existe riesgo de acidosis láctica con metformina.

- **MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*).** Junto con las diabetes neonatales constituyen menos del 5% de diabetes. La fisiopatología radica en la alteración en la secreción de la insulina.

Se caracterizan por historia familiar de diabetes con herencia autosómica dominante, siendo la edad de inicio inferior a 25 años. Existe ausencia de cetosis, no asocia datos de insulinorresistencia y no precisan insulina (al menos al principio).

Se debe considerar el diagnóstico si hay diabetes sin datos típicos del tipo 1 o del tipo 2, o hiperglucemia leve en ayunas que no progresa (típico de MODY 2). Las características principales de las diabetes tipo MODY se detallan en la **Tabla 5.7** ▶ MIR 14-15, 173.

- **Diabetes neonatales.** Se manifiestan en los primeros 6 meses de vida, aunque algunas no debutan hasta el primer año. Son monogénicas y pueden ser autosómicas dominantes (la mayoría) o recesivas. Se dividen en permanentes y transitorias. Las transitorias recurren hasta en el 50% de casos.

MODY	GEN AFECTO	ABREVIATURA	CARACTERÍSTICAS
MODY 1	Factor hepatocítico nuclear 4 α	HNF4 α	Hipoglucemia neonatal progresiva, macrosomía en recién nacidos, colesterol bajo. Alta sensibilidad a sulfonilureas
MODY 2	Glucokinasa	GCK	Hiperglucemia leve en ayunas estable. Leve elevación tras SOG. Diabetes gestacional. Complicaciones microvasculares poco frecuentes. No requiere tratamiento.
MODY 3	Factor hepatocítico nuclear 1 α	HNF1 α	Disminución del dintel renal para glucosuria. Riesgo de complicaciones micro y macroangiopáticas. Alta sensibilidad a sulfonilureas
MODY 4	Homeobox 1 pancreático y duodenal	PDX1/IPF	Agnesia pancreática en homocigotos. Tratamiento con insulina y ADOs.
MODY 5	Factor hepatocítico nuclear 1	HNF1	Alteraciones genitourinarias, enfermedad renal quística con insuficiencia renal en jóvenes, hipomagnesemia, hiperuricemia, atrofia pancreática o agnesia parcial, insuficiencia pancreática exocrina, alteraciones en pruebas de función hepática. Tratamiento con metformina e insulina.
MODY 6	Diferenciación neurogénica 1	NEUROD1 o BETA2 (<i>neurogenic difference factor 1</i>)	Alteración pancreática
MODY 7	Factor Krüppel-like 11	KLF11	Cáncer de páncreas
MODY 8	Lipasa carboxil éster	CEL	Disfunción pancreática exocrina
MODY 9	Gen paired box 4	PAX4	
MODY 10	Insulina	INS	Diabetes neonatal
MODY 11	Linfocito B kinasa	BLK	
MODY 12	ATP-binding cassette, subfamilia C, miembro 8	ABCC8	Diabetes neonatal
MODY 13	Canal de potasio, subfamilia J, miembro 11	KCNJ11	Diabetes neonatal

Tabla 5.7. Características de las MODY.

Diabetes por enfermedad pancreática

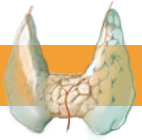
En este tipo se incluyen:

- **Diabetes relacionada con insuficiencia pancreática.** Puede alcanzar hasta el 5-10% del total de los casos de DM y puede preceder a la afectación exocrina, que a veces es subclínica. La fisiopatología es triple:
 - Resistencia hepática a la insulina.
 - Déficit de insulina por disfunción pancreática, tanto estructural como funcional.
 - Alteración en el funcionamiento de las incretinas (disminución de GIP).
 Existe déficit tanto de insulina como de glucagón. Los requerimientos de insulina son más altos de lo esperado.
- **Diabetes relacionada con fibrosis quística (FQ).** El defecto primario es el déficit de insulina al que se suma insulinoresistencia por la inflamación e infecciones. Se trata de la comorbilidad más frecuente de la FQ y se asocia a un peor estado nutricional, a enfermedad inflamatoria pulmonar y a mayor mortalidad. Por el momento no se emplea la hemoglobina glicosilada como método de cribado. Se debe hacer cribado anual con SOG a partir de los 10 años y el cribado de las complicaciones a partir de los 5 años del diagnóstico. El tratamiento es con insulina. Cuando existe intolerancia a los hidratos de carbono, no está claro si iniciar tratamiento con insulina.

Otros tipos de diabetes

Además, podemos encontrar otros tipos de diabetes como:

- **Diabetes por endocrinopatías.** La acromegalia, el síndrome de Cushing, el glucagonoma, el feocromocitoma y el hipertiroidismo pueden producir hiperglucemia por el efecto contrainsular de las hormonas liberadas. El somatostatina y el hiperaldosteronismo pueden producir hiperglucemia por un defecto de secreción de la insulina secundario a la hipopotasemia crónica que producen.
- **Diabetes secundaria a fármacos.** Los glucocorticoides, tiazidas, fenitoína, anticonceptivos orales, tacrólimus, ciclosporina, ácido nicotínico, inhibidores de la proteasa, clozapina, pentamidina o diazóxido pueden producir hiperglucemia. La pentamidina se utiliza en el tratamiento de la infección por *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*) y produce hipoglucemia inicial por destrucción de las células β y liberación de la insulina e hiperglucemia posterior.
- **Diabetes mediada por mecanismo inmunitario.** En la DM causada por anticuerpos antirreceptor de insulina (llamada previamente síndrome de resistencia a la insulina tipo B), estos anticuerpos pueden actuar bloqueando el receptor de la insulina, provocando por ello hiperglucemia, o estimular el receptor al unirse a él, dando lugar a hipoglucemias (ver el tema 6). Estos pacientes pueden padecer otras enfermedades autoinmunitarias y su tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides, inmunosupresores y/o plasmáferesis.



5.4. Complicaciones agudas de la diabetes

La cetoacidosis diabética, el síndrome hiperglucémico hiperosmolar y la hipoglucemia son las principales complicaciones agudas de la DM.

■ Cetoacidosis diabética (CAD)

Epidemiología

Es típica de DM 1, aunque también la pueden sufrir pacientes con DM 2 con enfermedades intercurrentes graves o por fármacos como los iSGLT-2. La incidencia anual de CAD es 4-8 episodios/1.000 pacientes con DM 1, y es la forma de presentación en más del 20% de DM 1.

Fisiopatología

El déficit de insulina produce **aumento de la glucogenólisis hepática**, **aumento de la neoglucogénesis hepática** y **disminución de la utili-**

zación periférica de la glucosa. Todo ello conduce a la hiperglucemia, y esta, a la diuresis osmótica. El déficit de insulina puede acompañarse de resistencia a la misma.

El aumento de hormonas contrainsulares, especialmente el glucagón **MIR 23-24, 201**, estimula la lipólisis y, como consecuencia, aumenta la producción de glicerol y ácidos grasos.

Los ácidos grasos libres llegan al hígado, donde son transformados en cuerpos cetónicos, dando lugar al proceso de cetogénesis y al desarrollo de acidosis metabólica.

Otros factores participantes son el aumento de la secreción de catecolaminas, cortisol y GH que incrementan la producción de glucosa (**Figura 5.2**).

Recuerda

- En la hiperglucemia puede aparecer hiponatremia con osmolaridad plasmática elevada.

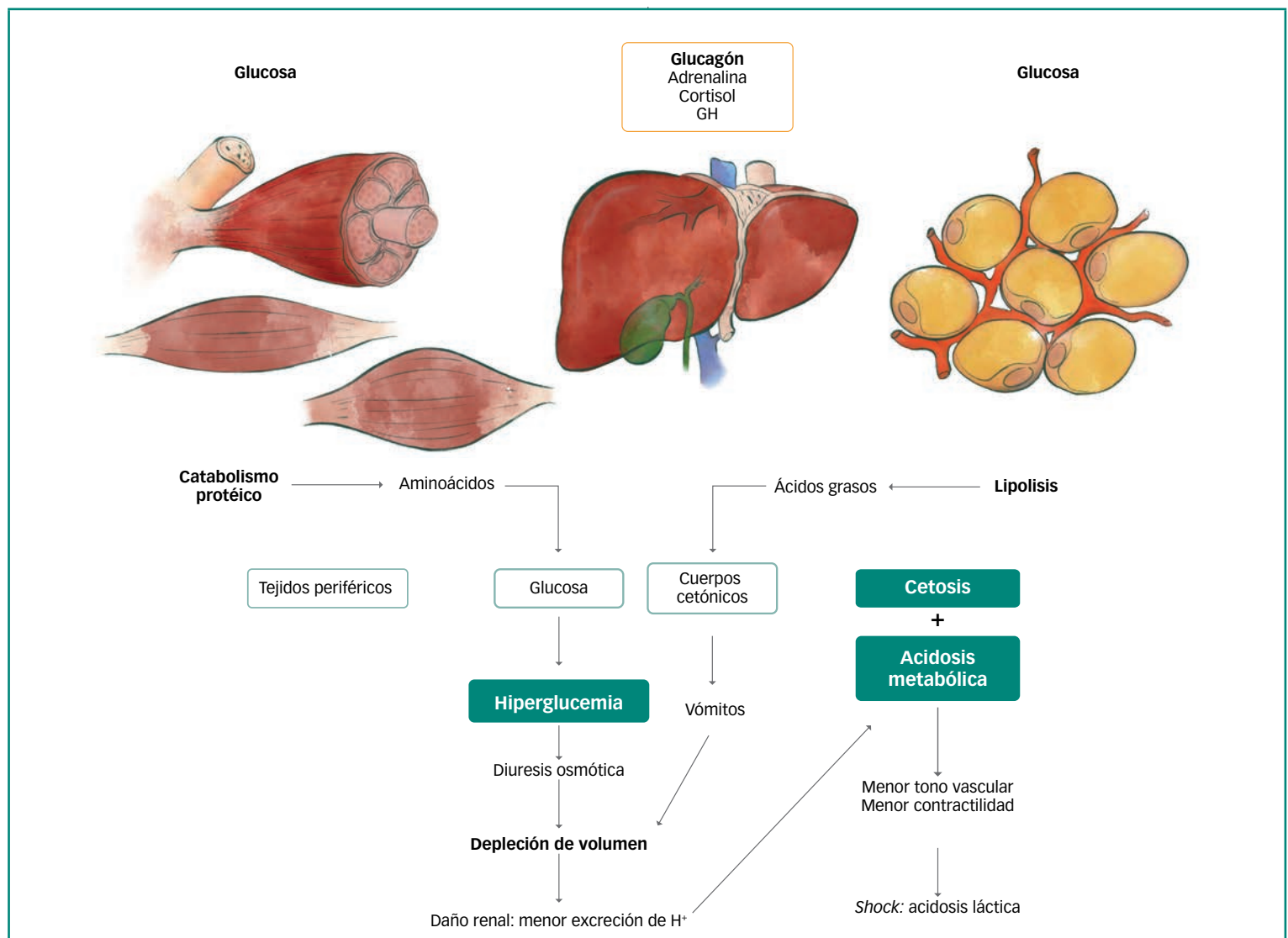


Figura 5.2. Fisiopatología de la cetoacidosis diabética.

Clínica

Se desarrolla rápidamente en un período de 24 horas. En pacientes con mal control crónico pueden presentar síndrome cardinal previamente con polidipsia, poliuria, malestar general y pérdida de peso.

La evolución a CAD se acompaña de náuseas y vómitos, dolor abdominal, deshidratación, deterioro general con taquipnea y reducción del nivel de conciencia. El olor a acetona es muy característico. Puede existir febrícula secundaria a deshidratación, sin infección subyacente. La disminución del nivel de conciencia también se debe a la acidosis.

Factores precipitantes

Se deben buscar siempre desencadenantes del cuadro. Los más frecuentes son: infecciones (19-56%), omisión de la insulina (15- 41%), forma de debut de la diabetes (dependiendo de las series desde el 10 hasta el 40%) o enfermedad cardiovascular (3-6%): infarto de miocardio, accidente cerebrovascular.

Otros desencadenantes son pancreatitis, fármacos (corticoesteroides, β -miméticos, diuréticos, neurolépticos, iSGLT-2) o tóxicos (alcohol, drogas...). Un 15% de los episodios de CAD son recurrentes y ocurren en pacientes con problemas psicológicos o sociales.

Diagnóstico

La descompensación hiperglucémica grave se acompaña de los siguientes datos de laboratorio ► **MIR 16-17, 88**:

1. **Hiperglucemia**, generalmente > 200 mg/dL, pero puede ser muy variable.
2. **Cetonemia capilar** > 3 mmol/L o **cetonuria significativa** (+++ o más). La primera es preferible a la segunda tanto para el diagnóstico como para la monitorización del tratamiento.
3. **Acidosis metabólica**: pH venoso $< 7,3$ y/o bicarbonato venoso < 15 mmol/L.

Para su diagnóstico y estudio realizaremos las siguientes **pruebas**:

- **Glucosa, gasometría (venosa o arterial), cetonemia o cuerpos cetónicos en orina**. El ácido betahidroxibutirato es el cuerpo cetónico más importante en situación de CAD. Los otros cuerpos cetónicos son el acetoacético y la acetona. La cetonuria se cuantifica con el test de nitroprusiato, que detecta acetona y, en menor medida, acetoacético, porque se degrada rápidamente.
- **Pruebas complementarias: función renal y electrolitos**.
- **Radiografía de tórax, EKG**.
- Si hay proceso infeccioso de base, **hemocultivos, urocultivo, cultivo de esputo**.

Es necesario **tener en cuenta** lo siguiente:

- La amilasa puede estar elevada por los vómitos.
- La leucocitosis es frecuente y no indica necesariamente un proceso infeccioso de base. No obstante, una leucocitosis $> 25.000/\mu\text{L}$ es sugestiva de infección subyacente.
- La hiperglucemia marcada puede hacer descender el valor de sodio en sangre por desplazamiento del agua intracelular hacia el plasma (es una hiponatremia con osmolaridad plasmática elevada).

Diagnóstico diferencial

Hay que realizar diagnóstico diferencial con otras acidosis metabólicas con **anión gap (o hiato aniónico) elevado**. El anión gap se calcula mediante la siguiente fórmula: **Anión gap** = $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3^-)$. Dependiendo de las fuentes, se considera normal entre 8-10 y 12-14 (**Tabla 5.8**).

La **cetoacidosis normoglucémica** puede observarse en dos situaciones principalmente: por tratamiento parcial con insulina administrada por el propio paciente o en sujetos tratados con iSGLT-2.

En el caso de iSGLT-2, la normoglucemia retrasa el diagnóstico y tratamiento del cuadro. En cualquier paciente en tratamiento con iSGLT-2 con náuseas, vómitos o malestar se debe determinar cetonemia y suspender iSGLT-2 si se confirma acidosis. Debido al desarrollo de CAD en DM 1 se desaconseja el uso de iSGLT-2 en este tipo de pacientes.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son:

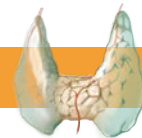
- Corregir la acidosis (pH $> 7,3$ y bicarbonato > 15 mmol/L).
- Normalizar la cetonemia ($< 0,6$ mmol/L).
- Corregir la deshidratación y los déficits de electrolitos.

Para ello se emplean fundamentalmente insulina y sueroterapia con aporte de potasio.

1. **Insulina**. Se debe administrar insulina intravenosa.
 - Tras comprobar el potasio, puede administrarse un bolo inicial de 0,1 UI/kg. La infusión habitualmente se inicia a 0,10 UI/kg/hora.
 - Una vez resuelta la CAD, se reinicia la pauta de insulina. Se debe recordar que la vida media de la infusión de insulina iv es de 10 min, por lo que no se debe suspender la perfusión iv de insulina hasta 30-60 minutos después de la primera dosis de análogo rápido subcutáneo, coincidiendo con una comida, o 2-4 horas tras la administración subcutánea de un análogo lento.
2. **Sueroterapia**. Inicialmente se debe administrar suero salino isotónico para expandir el volumen extracelular y estabilizar el estado hemodinámico. El déficit de agua total es de unos 6 litros.

	CETOACIDOSIS	ACIDOSIS LÁCTICA	INSUFICIENCIA RENAL	INTOXICACIONES
Característica	• Cetonemia	• Lactato elevado	• Hipertensión • pH urinario $< 5,5$	• Hiperosmolaridad
Causas	• DM • Alcohol • Ayuno • CAD	• Acidosis láctica tipo A (hipoxia, hipoperfusión, sepsis) y tipo B (hepatopatías, neoplasias, metformina, alcoholes, cianuro). • La acidosis D-láctica no cursa con lactato elevado		• Etanol • Metanol • Formaldehído • Etilenglicol • Salicilatos • Paraldehído

Tabla 5.8. Diagnóstico diferencial de las acidosis anión gap elevado.



- Se utiliza SSF 0,9% en las primeras 24 horas (reposición del 50% del déficit en las primeras 12 horas).
 - Cuando la glucemia es < 200 mg/dL, se añade suero glucosado 5% para mantener la glucemia media en torno a 200 mg/L.
3. **Potasio.** Se debe corregir el déficit de potasio provocado por la diuresis osmótica y a su eliminación con los cetoadidos por la orina.
- Si es menor de 3,5 mEq/L, se debe reponer el potasio antes de iniciar tratamiento con insulina.
 - Si está entre 3,5 y 5,5 mEq/L (o 5,3, dependiendo de la guía), se deben añadir entre 20 y 40 mEq por cada litro de suero.
 - Si es superior a 5,5 mEq/L (o 5,3, dependiendo de la guía), no se añade potasio y se determina nuevamente a las dos horas. La hiperpotasemia se debe al paso del potasio del líquido intracelular al extracelular, con la insulina vuelve al medio intracelular.
4. **Bicarbonato.** El bicarbonato no ha demostrado beneficios, puede inducir hipopotasemia, alcalosis metabólica y facilitar la aparición de edema cerebral en jóvenes o niños. Se acepta su uso cuando el pH es menor de 7
- MIR 12-13, 59.
5. **Fosfato.** Tras iniciar el tratamiento con insulina, la hipofosfatemia transitoria es frecuente. Debe reponerse en las siguientes situaciones: fósforo plasmático < 1 mg/dL, presencia de disfunción neuromuscular (respiratoria), arritmia o hemólisis, disfunción cardíaca o depresión respiratoria.
6. **Otros**
- Heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas si el paciente va a estar inmovilizado o tiene alto riesgo de trombosis.
 - Suspender iSGLT-2.
 - Tratar los precipitantes: infección, IAM, ictus, sepsis o pancreatitis.

Recordar

- El criterio para la suspensión de la insulino terapia intravenosa es la corrección de la acidosis y, habitualmente, una vez corregida ésta, se administra insulina subcutánea manteniendo a la vez la perfusión intravenosa durante 2 horas más para conseguir que la insulina subcutánea alcance niveles adecuados en sangre.

Evolución y pronóstico

El seguimiento analítico de la CAD se realiza mediante las determinaciones seriadas de glucemia, β -hidroxibutirato en sangre capilar, pH, bicarbonato, anión gap e iones.

La determinación seriada de cuerpos cetónicos en orina no es útil, pues tarda horas o incluso días en desaparecer, pese a la corrección de la acidosis.

La mortalidad global de la CAD es inferior al 1%, pero puede ser $> 5\%$ en sujetos de edad avanzada o con enfermedades graves concomitantes, la mayoría de las ocasiones por el proceso desencadenante del episodio (infarto agudo de miocardio, infecciones, etc.). Tampoco se debe olvidar que es la principal causa de muerte en niños y adolescentes con DM 1.

En niños y adolescentes una causa posible de muerte es el edema cerebral, relacionado con la corrección demasiado rápida de las cifras de glucemia y el desequilibrio osmótico entre cerebro y plasma. Clínicamente se caracteriza por dificultad respiratoria e hipoxia.

Son factores de riesgo: edad pediátrica, aumento de la urea, mayor nivel de acidosis y tratamiento con bicarbonato. El tratamiento consiste en la administración de manitol, dexametasona e hiperventilación.

■ Síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH)

Epidemiología

Es una descompensación muy grave de la DM que se caracteriza por **hiperglucemia extrema**, **deshidratación** con **aumento de la osmolalidad plasmática** y **disminución del nivel de conciencia**. Suele aparecer tras una enfermedad intercurrente que produce hiperglucemia y poliuria osmótica.

Generalmente afecta a pacientes DM 2 de edad avanzada, que viven solos o en residencias, con deterioro cognitivo, encamados o a tratamiento con corticoides o sedantes. Causa menos del 1% de ingresos en sujetos con diabetes, pero su mortalidad es del 15% en relación con pacientes de edad avanzada y comorbilidad grave.

Fisiopatología

En el SHH la deficiencia de insulina es menos grave que en la CAD y los niveles son suficientes para suprimir la lipólisis y la cetogénesis y, por tanto, minimizar el riesgo de cetoacidosis.

El aumento de los niveles de glucagón es menor en el SHH que en la CAD.

Recordar

- La CAD es una descompensación metabólica aguda típica, aunque no exclusiva, de la DM tipo 1, mientras que el SHH es típico de la DM tipo 2, aunque tampoco exclusiva.

Clínica

El desarrollo es insidioso. Las manifestaciones iniciales son poliuria, polidipsia y pérdida de peso. Posteriormente, letargo o síntomas neurológicos, incluso focales (hemiparesia, convulsiones).

El bajo nivel de conciencia se asocia al grado de hiperosmolaridad (aparece a partir de una osmolaridad > 320 mOsm/L). Si hay estupor o coma con osmolaridad < 320 mOsm/L, se deben valorar otras causas.

En el examen físico destacan signos de depleción de volumen, disminución de la presión venosa central y taquicardia. No suele existir hiperventilación ni dolor abdominal (estos son más típicos en la CAD).

Factores precipitantes

Los más frecuentes son infecciones (32-60%), especialmente neumonía, ITU, celulitis y sepsis. También pueden ser desencadenantes ECV, pancreatitis aguda, TEP, obstrucción intestinal, fallo renal, hematoma subdural y

fármacos (corticoesteroides, β -bloqueantes, calcio-antagonistas, diuréticos, neurolépticos, inmunosupresores, etc.).

En un tercio de los pacientes es la primera manifestación de DM 2 y, si la diabetes es conocida, el control metabólico suele ser malo.

Diagnóstico

El SHH se define por la presencia de **hiperglucemia** (> 600 mg/dL, **habitualmente**) **junto con osmolalidad sérica efectiva** > 320 mOsm/kg. En este caso, los cuerpos cetónicos son negativos o levemente positivos en orina o suero, el pH es $> 7,30$ y el bicarbonato plasmático > 18 mEq/L.

► MIR 16-17, 88.

Para su diagnóstico y estudio realizaremos las siguientes pruebas:

- **Glucosa, electrolitos, osmolaridad plasmática, gasometría, cetonemia, orina (elemental y sedimento).**

La mayoría tiene hiponatremia dilucional (también en CAD), aunque en algunos casos con deshidratación grave puede existir hipernatremia. También puede haber pseudohiponatremia por hiperlipemia grave. El pH puede estar disminuido por acidosis metabólica no cetoadicótica (acidosis láctica).

- **EKG.**
- **Según sospecha diagnóstica:** cultivo de orina y de esputo, lipasa/amilasa, radiografía de tórax.

Recuerda

- Aunque no es habitual, en la descompensación hiperglucémica hiperosmolar pueden aparecer cuerpos cetónicos levemente positivos debido al ayuno.
- En la cetoacidosis diabética, los cuerpos cetónicos son claramente positivos.

Tratamiento

La base del tratamiento es sueroterapia e insulina. El aporte de potasio necesario suele ser menor.

1. **Sueroterapia.** Es la medida más importante en el SHH. Una hidratación enérgica reduce la glucosa plasmática, incluso sin que se inicie una perfusión de insulina. Inicialmente se debe administrar suero salino isotónico para expandir el volumen extracelular y estabilizar el estado hemodinámico.

El déficit de líquidos suele ser de 9 litros, incluso el doble del asociado a CAD. Durante las primeras 24 h conviene reponer el 50% de las pérdidas de líquido estimadas y el resto en las siguientes 12-24 h, según gravedad y comorbilidades.

2. **Insulina intravenosa.** El descenso de la glucemia reduce la osmolalidad plasmática y causa un desplazamiento de agua fuera del espacio vascular, que inevitablemente resulta en un aumento de sodio plasmático y una caída del volumen intravascular. Por ello, si se inicia la insulina antes de que se hayan repuesto suficientes líquidos, se producirá un descenso de la osmolalidad muy rápido, habrá una tendencia a la hipotensión arterial y al *shock*. Durante las primeras 24 h conviene mantener la glucemia en 200-250 mg/dL, añadiendo suero glucosado cuando sea preciso.

3. **Potasio.** En el SHH no suele haber hipopotasemia analítica por salida del potasio desde el espacio intracelular al extracelular y por la insuficiencia renal aguda.

El déficit de potasio en el SHH es inferior al de la CAD, no obstante, suele ser necesaria su administración más precoz puesto que, al no existir acidosis, el potasio plasmático se introduce más rápidamente en el medio intracelular durante el tratamiento y existe mayor riesgo de hipopotasemia.

Si la potasemia es $> 5,5$ mEq/L, no suplementar. Con niveles inferiores, añadir a los sueros y monitorizar estrechamente.

4. **Otros:**

- **Bicarbonato.** Será necesario si existe acidosis láctica, mientras se restaura la perfusión tisular.
- **Tratamiento del precipitante:** antibióticos si infección, etc.
- **Heparina** de bajo peso molecular profiláctica desde el inicio del cuadro hasta la resolución total.

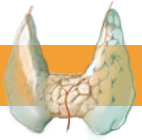
Las complicaciones del tratamiento son las mismas que en CAD, aunque es más raro el edema cerebral.

La corrección excesivamente rápida de una hipernatremia puede producir un síndrome de desmielinización osmótica (*mielinolisis central pontina*) (Tabla 5.9).

	CAD	SHH
Mortalidad	$< 1\%$	5-20%
Insulina	• Imprescindible para revertir el cuadro: bolo de 0,1 U/kg + perfusión 0,1 U/kg/h • Tras corrección de la complicación precisan pauta de insulina s.c.	• No imprescindible para manejo del cuadro, pero reduce el tiempo de tratamiento al disminuir la diuresis osmótica provocada por la hiperglucemia. • Se administra según cetonemia cuando se han repuesto líquidos.
Fluidoterapia	• Déficit de agua: 3-6 l • Reposición inicial con suero salino isotónico (50% del déficit en las primeras 24 horas) • Con glucemia alrededor de 200 mg/dL iniciar glucosado al 5% o glucosalino	• Déficit de agua: 10-12 L • Reposición inicial con suero salino isotónico (50% en primeras 24 horas) • Con glucemia alrededor de 250-300 mg/dL iniciar glucosado o glucosalino
Suplementos de potasio (CIK)	Cuando potasio normal o disminuido (si $K < 3,5$ no iniciar insulina i.v. hasta que no se haya)	Cuando potasio normal o bajo (la necesidad suele ser más precoz que en la CAD)
Bicarbonato	Si pH $\leq 6,9$ o bicarbonato ≤ 5 mEq/L	Si existe acidosis láctica concomitante

Medidas de soporte vital y monitorización continua en ambos casos, con identificación y tratamiento del proceso desencadenante.

Tabla 5.9. Diferencias en el tratamiento entre CAD y SHH.



Hipoglucemia

En sujetos con diabetes, la hipoglucemia se define como cualquier episodio de una concentración anormalmente baja de glucosa en sangre, con o sin síntomas, en la que el individuo se expone a un daño. El valor por debajo del cual se define la hipoglucemia en pacientes con DM es 70 mg/dL (Tabla 5.10). Este es el punto de corte a partir del cual se inicia la respuesta simpático adrenal.

- **Hipoglucemia de nivel 1:** glucosa 69-54 mg/dL
- **Hipoglucemia de nivel 2:** glucosa menor de 54 mg/dL
- **Hipoglucemia de nivel 3:** es necesaria la ayuda de una tercera persona para resolverla.
- **Hipoglucemia grave:** aquella que requiere para su recuperación la ayuda de una tercera persona. Aunque no se disponga de un valor de glucosa en ese momento la recuperación neurológica se considera una evidencia suficiente.
- **Hipoglucemia documentada sintomática:** glucemia menor de 70 mg/dL acompañada de síntomas.
- **Hipoglucemia asintomática o inadvertida:** glucemia menor de 70 sin síntomas. Se debe a un déficit de hormonas contrarreguladoras y de la respuesta autonómica.
- **Hipoglucemia probable:** en aquella situación donde el paciente experimentó síntomas, pero sin determinación de glucemia capilar.
- **Hipoglucemia relativa:** cuando hay síntomas de hipoglucemia, pero la glucosa es superior a 70 mg/dL. Es típico de DM mal controlada.

Tabla 5.10. Niveles de gravedad y conceptos referentes a la hipoglucemia.

Epidemiología

El principal factor de riesgo es el tipo de diabetes, siendo más frecuente en la DM 1.

Otros factores de riesgo para presentar hipoglucemia son edad avanzada, larga duración de la diabetes, tratamiento con insulina, control glucémico moderado o malo, ingestas irregulares, falta de adherencia al tratamiento, insuficiencia renal, albuminuria, mala función cognitiva, nivel educativo bajo, variabilidad glucémica, hipoglucemia inadvertida y ejercicio físico

La hipoglucemia es uno de los principales factores limitantes para conseguir un adecuado control metabólico en la DM. Se asocia con deterioro

cognitivo, eventos cardiovasculares e incidentes como caídas con fracturas y accidentes de tráfico.

Fisiopatología

Existen dos mecanismos fisiológicos defensivos ante la hipoglucemia: la **disminución de la liberación de insulina** (por debajo de 80-85 mg/dL) y el aumento de las **hormonas contrarreguladoras: catecolaminas, glucagón y GH** (por debajo de 70 mg/dL) y **aumento del cortisol** (por debajo de 59 mg/dL).

En el paciente con DM en tratamiento con insulina o fármacos secretores de insulina, los niveles de insulina plasmática no pueden disminuirse una vez administrado el fármaco, y a medida que la diabetes avanza, se va alterando la respuesta contrarreguladora del glucagón y de las catecolaminas.

Manifestaciones clínicas

La presencia de hipoglucemias de repetición condiciona la pérdida de los síntomas adrenérgicos asociados a la hipoglucemia, dando lugar a las hipoglucemias inadvertidas, y la presencia de hipoglucemia inadvertida aumenta el riesgo de hipoglucemia grave (Tabla 5.11).

SÍNTOMAS ADRENÉRGICOS (GLUCEMIA 50-70 mg/dL)	SÍNTOMAS NEUROGLUCOPÉNICOS (GLUCEMIA < 50 mg/dL)
• Ansiedad e irritabilidad • Palidez • Taquicardia • Temblor • Hiperhidrosis • Sensación de hambre	• Somnolencia u obnubilación • Visión borrosa • Ataxia • Disartria • Convulsiones • Coma

Tabla 5.11. Síntomas de hipoglucemia.

Manejo

El manejo se representa en la Figura 5.3.

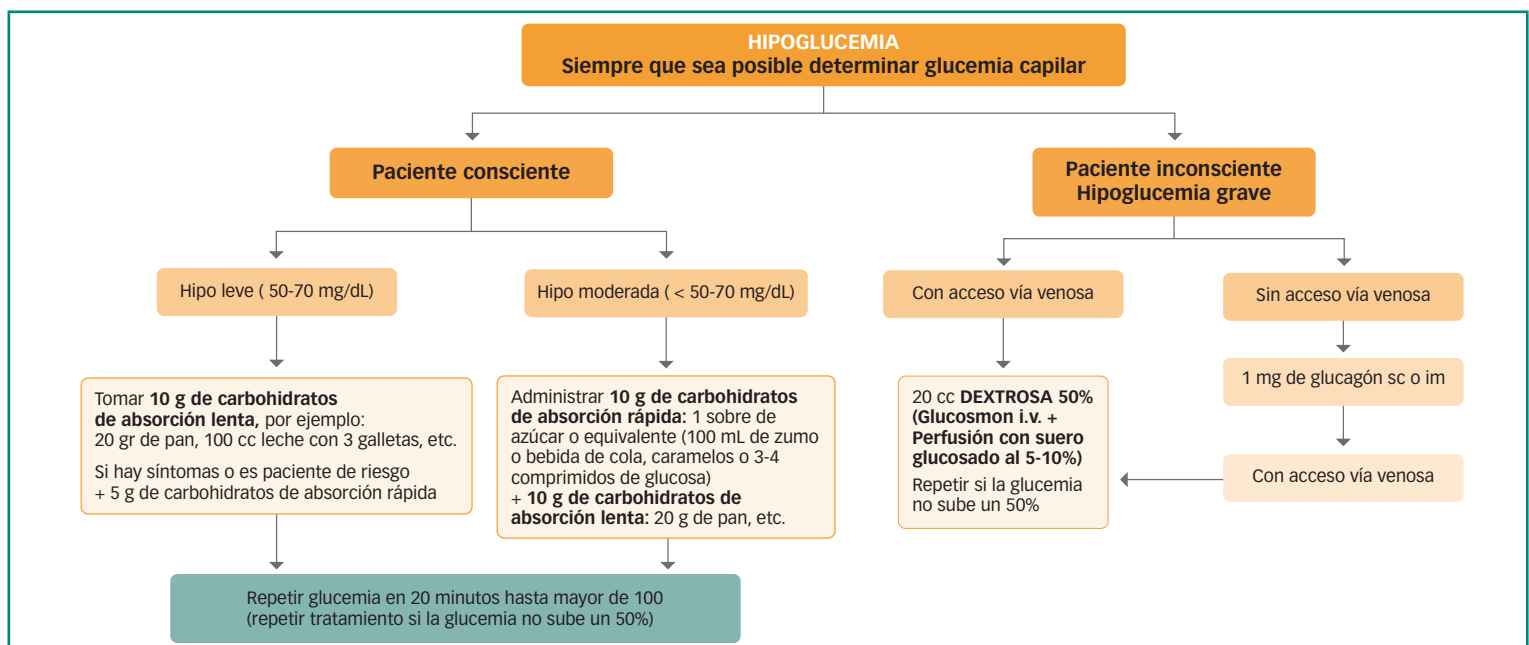


Figura 5.3. Tratamiento de hipoglucemia (adaptado del Manual SEEN).

5.5. Complicaciones crónicas de la diabetes

Su patogenia no se conoce con precisión, pero probablemente sea multifactorial. Las complicaciones crónicas de la diabetes se dividen en:

- **Complicaciones vasculares.** En este grupo se encuentran las complicaciones microangiopáticas (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas) y las macroangiopáticas (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica) (Figuras 5.4 y 5.5).
- **Complicaciones no vasculares.** Entre ellas se encuentran la gastroenteropatía diabética y las afecciones de la piel (véase el manual de Dermatología) (Figura 5.5).

Por término medio, las complicaciones se desarrollan entre 15-20 años después del inicio de la DM, aunque hay pacientes que tienen complicaciones en el momento del diagnóstico y otros que nunca las desarrollan, en probable relación con la presencia de una predisposición genética para su desarrollo.

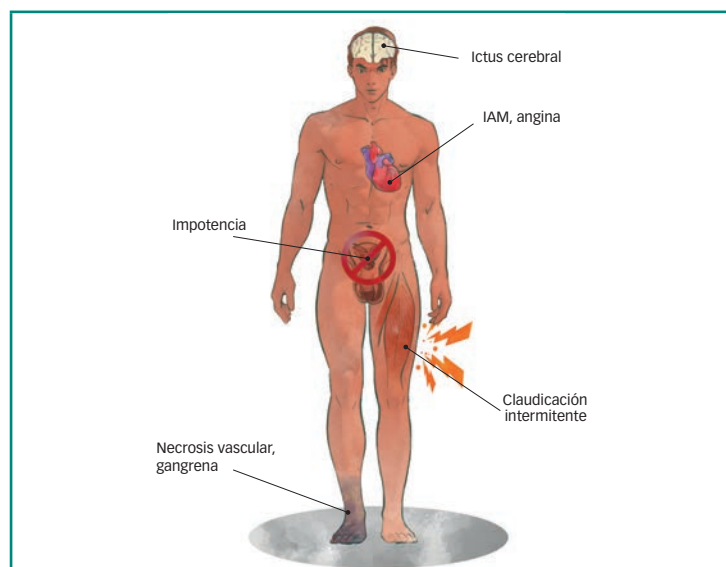


Figura 5.4. Complicaciones macroangiopáticas en la DM.

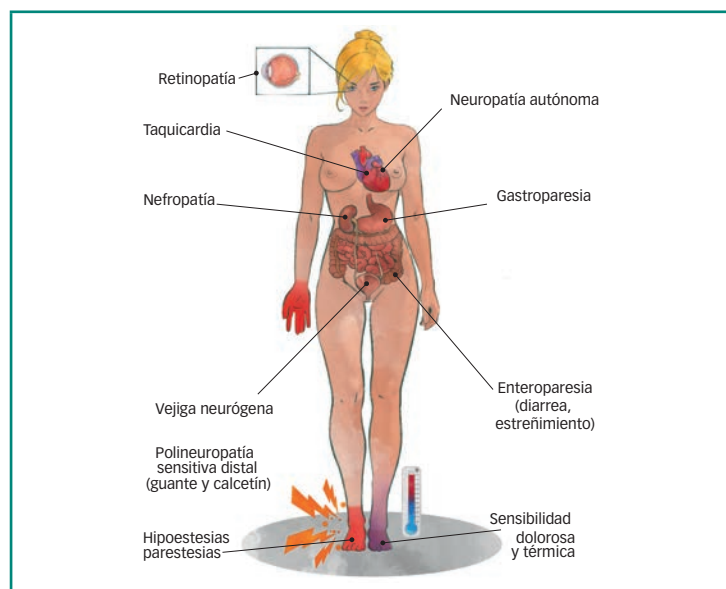


Figura 5.5. Complicaciones microangiopáticas y no vasculares en la DM.

■ Complicaciones microvasculares

Las principales complicaciones microvasculares se desarrollan a continuación.

Retinopatía diabética

La **retinopatía diabética (RD)** es la principal causa de ceguera de la población en edad laboral en los países industrializados. El 98% de los pacientes con DM 1 y el 78% de los pacientes con DM 2 presentaban RD a los 15 años del diagnóstico. La aparición de la RD se relaciona predominantemente con la duración de la diabetes y con el control glucémico. Además, la edad del paciente es un factor independiente para su aparición (existe mayor riesgo cuanto más edad tiene el paciente).

El **edema macular (EM)** constituye la principal causa de ceguera en pacientes con diabetes y puede ocurrir en cualquier estado de la RD. Las técnicas para su diagnóstico son: fondo de ojo, angiografía con fluoresceína y OCT (tomografía de coherencia óptica). En los pacientes con DM 2 es más frecuente la evolución hacia el edema macular que en los DM 1.

Para su detección, la **ADA recomienda**:

- Los adultos con diabetes tipo 1 deben someterse a un **examen ocular completo** con dilatación dentro de los cinco años posteriores al inicio de la diabetes; los pacientes con diabetes tipo 2, en el momento del diagnóstico de diabetes.
- Si no hay evidencia de retinopatía en uno o más exámenes oculares anuales y la glucemia está bien controlada, se puede considerar la detección cada 1 o 2 años. Si hay algún nivel de retinopatía diabética, se deben repetir los exámenes posteriores de retina dilatada al menos una vez al año.

El **buen control de la glucemia y de la presión arterial** es esencial para prevenir o retrasar la progresión de la RD. Es imprescindible identificar a los pacientes en estadios iniciales de la enfermedad para realizar un seguimiento apropiado e indicar, en el momento oportuno, el tratamiento con fotocoagulación.

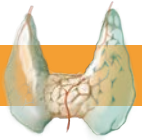
Para más información, consultar el manual de Oftalmología y la **Tabla 5.13**.

Nefropatía diabética

La **nefropatía diabética (ND)** se define como la presencia de microalbuminuria (30-300 mg/día) o macroalbuminuria (> 300 mg/día) o proteinuria (> 500 mg/día) en un paciente con DM, en ausencia de otras causas de enfermedad renal, con disminución del filtrado glomerular, y que se acompaña de otras complicaciones microvasculares asociadas a la DM.

La DM es la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal en todo el mundo y la incidencia de ND aumenta en paralelo al aumento de prevalencia de la DM 2. La prevalencia de ND en la DM 1 ha disminuido en las últimas décadas gracias a la monitorización y al tratamiento intensivo de la DM y de la tensión arterial.

Los **factores de riesgo** para su aparición son **HTA, tabaquismo, sobrepeso, dislipemia, antecedentes familiares de ND y control glucémico**. Respecto a este último, la aparición de albuminuria sí parece depender del inadecuado control glucémico; sin embargo, una vez establecida, el factor dominante es la TA para la progresión de la enfermedad.



POLINEUROPATÍA DISTAL Y SIMÉTRICA	• Es la más frecuente. • Se afecta antes la sensibilidad de los pies que de las manos. • Clínicamente produce dolor, hiperalgesia y pérdida progresiva de sensibilidad térmica y dolorosa, por destrucción de fibras pequeñas sensoriales, y/o de sensibilidad propioceptiva, vibratoria y táctil, por destrucción de las fibras gruesas.
MONONEUROPATÍA FOCAL Y MÚLTIPLE	• Mononeuropatías craneales: afectan con más frecuencia a los pares craneales III y VI, implicados en los movimientos de los músculos extraoculares (el IV no se suele afectar de forma aislada). • Mononeuropatías periféricas: la más frecuente es la mononeuropatía del nervio mediano.
POLIRRADICULOPATÍAS	• La lumbar es la más frecuente y afecta a las raíces L2, L3 y L4, causando el síndrome conocido como amiotrofia diabética.
NEUROPATÍA AUTONÓMICA	• De inicio insidioso, puede afectar a numerosos órganos. • Las manifestaciones clínicas (hipotensión ortostática, gastroparesia, enteropatía, impotencia, etc.) son diversas y, muchas veces, el diagnóstico es por exclusión.

Tabla 5.12. Tipos de neuropatía diabética.

Para su detección, la **ADA recomienda:**

- La **detección de albuminuria**, como marcador de la extensión del daño glomerular y de la expansión mesangial, es el objetivo de un diagnóstico precoz. La microalbuminuria se define como la excreción urinaria de albúmina de 30 mg a 300 mg, detectada por lo menos en dos de tres determinaciones consecutivas realizadas durante 3-6 meses, descartadas otras causas: infección vaginal o urinaria, enfermedades agudas intercurrentes, ejercicio intenso, insuficiencia cardíaca, dieta y cambios agudos de la tensión arterial o del control glucémico.
- Se debe **evaluar la albúmina urinaria** (p. ej., cociente entre albúmina y creatinina en orina puntual) y la tasa de **filtración glomerular estimada** de forma anual, en pacientes con DM 1 con una duración de ≥ 5 años y en todos los pacientes con DM 2. Cuando se detecta nefropatía, siempre se debe estudiar la presencia de retinopatía y la neuropatía autonómica (si no se ha hecho previamente), ya que las complicaciones microvasculares se asocian entre sí. Dado que los pacientes con nefropatía tienen un riesgo cardiovascular superior, también deberían ser evaluados para descartar enfermedad coronaria, a pesar de que estén asintomáticos.
- Se debe considerar realizar **biopsia renal** en casos de evolución atípica: aparición precoz (< 5 años de evolución de la DM), caída rápida del filtrado glomerular, ausencia de retinopatía diabética, hipocomplementemia, macrohematuria o presencia de otra enfermedad sistémica con potencial afectación renal.

Para más información consultar el Manual de Nefrología y **Tabla 5.13**.

Neuropatía diabética

La neuropatía diabética es la complicación más frecuente de la DM. Consiste en un conjunto de síndromes que tienen diferentes distribuciones anatómicas, manifestaciones clínicas y cursos evolutivos. Su prevalencia, tanto en DM 1 como DM 2, depende de la gravedad y de la duración de la hiperglucemia. La neuropatía autonómica (NA) también es un indicador de menor expectativa de vida; cuando se detecta, la mortalidad se acerca al 25-50% en los siguientes diez años.

Son factores de riesgo para aparición de neuropatía **la duración y gravedad de la hiperglucemia, la dislipidemia, la hipertensión, las alteraciones metabólicas y el tabaquismo**.

Las **recomendaciones de la ADA** respecto de la detección de neuropatía diabética son las siguientes:

- Se debe evaluar a partir del diagnóstico de diabetes tipo 2 y 5 años después del diagnóstico de diabetes tipo 1 y al menos una vez al año.
- La **evaluación de la polineuropatía simétrica** distal debe incluir una anamnesis cuidadosa y una exploración física:

- **Inspección de los pies, comprobar** la fuerza de extremidades inferiores, la presencia de pulsos periféricos y explorar los reflejos aquileos.
- **Función de fibra fina:** pinchazo (monofilamento 10 g) y sensación térmica.
- **Función de fibra gruesa:** la sensibilidad vibratoria, con diapasón (de 128 Hz) o neurotensiómetro: este contiene una cabeza vibratoria, que permite determinar el nivel de estímulo necesario para causar la sensación de vibración.
- Se debe evaluar **síntomas y signos de neuropatía autonómica** (pruebas pupilares, sudoromotoras y cardiovasculares) en pacientes con complicaciones microvasculares.

Se recomienda el tratamiento en escalones sucesivos:

1. **Antidepresivos tricíclicos** (duloxetina, amitriptilina) y los **anticomiciales** (carbamazepina, gabapentina y la pregabalina). Los antidepresivos son los fármacos empleados en primera línea para tratar el dolor neuropático. Los antidepresivos tricíclicos pueden asociarse a anticomieles cuando la respuesta analgésica es escasa ► **MIR 15-16, 82**.
2. **Fármacos tópicos**. Las cremas de capsaicina pueden producir analgesia local por depleción de sustancia P de las terminaciones de las fibras C no mielínicas.
3. **Anestésicos**. La mexiletina y los parches de lidocaína al 5% son útiles.
4. **Opioides**. El tramadol es un agonista opioide mixto.
5. **Los antiinflamatorios no esteroideos** (ibuprofeno) son eficaces en pacientes con alteraciones articulares o musculoesqueléticas secundarias a la neuropatía de larga evolución.
6. **Otras medidas terapéuticas**. En los casos que no responden a ninguno de los tratamientos anteriores y el dolor es continuo, se puede recurrir a las Unidades del Dolor, si es posible, y emplear la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS).

Para más información véase el manual de Neurología y la **Tabla 5.13**.

Complicaciones macrovasculares

El desarrollo de complicaciones en las arterias de gran tamaño se define como complicaciones macroangiopáticas. Es la causa más frecuente de muerte en el paciente con DM (aproximadamente el 65-80% de los fallecimientos). La afectación macrovascular con mayor morbimortalidad es la de las arterias coronarias, la arteria carótida y las arterias de miembros inferiores.

La DM es un factor de riesgo independiente de accidente cerebrovascular, con una incidencia entre 2,5 y 3,5 mayor que en no diabéticos. La frecuencia de enfermedad vascular periférica ronda el 20% de los pacientes diabéticos.

	FACTORES PREDIS-PONENTES	PREVENCIÓN (FASES PRECOCES)	TRATAMIENTO
RETINOPATÍA DIABÉTICA	- Edad - Tipo y duración de diabetes	Control estricto de glucemia y TA	- Fotocoagulación con láser - Inyecciones intravítreas de agentes anti-VEGF - Administración intravítrea de corticosteroides - Vitrectomía
NEFROPATÍA DIABÉTICA	- HTA - Tabaquismo - Dislipemia - Obesidad - Carga familiar - Control glucémico	- Optimizar control de glucemia y TA - Ingesta de proteínas de 0,8 g/kg de peso/día en pacientes sin diálisis - Bloqueo del SRAA (IECA o ARA-II) si albuminuria, HTA o deterioro de FGE - Uso de SGLT-2 en pacientes con FGE ≥ 20 mL/min/1,73 m² y albuminuria positiva¹ - Otros fármacos²	Diálisis o trasplante
NEUROPATÍA DIABÉTICA	- Duración y gravedad de hiperglucemia - Dislipidemia - HTA - Alteraciones metabólicas - Tabaquismo	- Control estricto de la glucemia y cuidado de pies - Suspensión de hábito tabáquico	Neuropatía periférica: - Se recomiendan duloxetina, pregabalina o gabapentina como tratamientos farmacológicos iniciales para el dolor neuropático ► MIR 15-16, 82 Disfunción autonómica: Hipotensión ortostática: medidas posturales, dieta rica en sal, fludrocortisona. Se puede considerar octreotida Diarrea: loperamida Gastroparesia: realizar comidas pequeñas, procinéticos (metoclopramida de elección) Otras opciones: domperidona y eritromicina Disfunción eréctil: de elección: inhibidores de selectivos de la fosfodiesterasa 5. Hiperhidrosis: fármacos anticolinérgicos.
MACROANGIOPATÍA DIABÉTICA	Factores de riesgo cardiovascular	- Control estricto TA - Suspensión de hábito tabáquico - Terapia hipolipemiente - Terapia antiagregante	Técnicas de revascularización arterial

¹Con menor grado de evidencia, se puede valorar el uso de SGLT-2 en diabéticos tipo 2 con FGE < 20 mL/min y albuminuria.

²Valorar uso de AgGLP1 o antagonistas de receptor de mineralocorticoides para reducir el riesgo CV (si FGE ≥ 25 mL/min).

Tabla 5.13. Resumen de prevención y tratamiento de la angiopatía diabética y sus complicaciones ► [MIR 21-22, 51](#).

Cardiopatía isquémica

El principal marcador de cardiopatía isquémica en estos pacientes es la nefropatía diabética: la presencia de microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 1 se asocia a un riesgo ocho veces mayor de desarrollar cardiopatía isquémica.

En el diabético, la afectación coronaria es más difusa y distal, con frecuente afectación de múltiples vasos, lo que dificulta la revascularización percutánea o quirúrgica. Las placas de ateroma presentan mayor grado de ulceración y trombosis. La mortalidad del síndrome coronario agudo es entre 1,5 y 2 veces superior a la de un paciente no diabético.

Los pacientes diabéticos pueden presentar cardiopatía isquémica silente, con infarto de miocardio asintomático o con clínica atípica, como disnea, vómitos o confusión. Se debe a la coexistencia de neuropatía autonómica con afectación de la inervación cardíaca sensitiva.

En pacientes asintomáticos, no se recomienda la detección rutinaria de la enfermedad de las arterias coronarias, ya que no mejora los resultados, siempre que se traten los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Es necesario considerar pruebas complementarias en presencia de:

- Síntomas cardíacos atípicos, p. ej., disnea inexplicable y malestar torácico.
- Signos o síntomas de enfermedad vascular asociada, incluidos soplos carotídeos, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, claudicación o enfermedad arterial periférica.
- Anomalías en el electrocardiograma, p. ej., ondas Q.

Enfermedad cerebrovascular

La diabetes aumenta el riesgo de ictus cerebral tromboembólico de dos a tres veces. No parece haber un aumento del riesgo de infarto hemorrágico en los pacientes con diabetes. Los pacientes con retinopatía y neuropatía autonómica son los que más riesgo de ictus presentan.

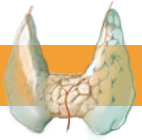
La HTA es el factor de riesgo que más aumenta la probabilidad de desarrollar enfermedad cerebrovascular en el paciente diabético. Los pacientes diabéticos presentan con frecuencia un aumento del espesor de la íntima-media que puede medirse mediante ultrasonografía. El aumento de grosor íntima-media a nivel carotídeo es un marcador de arteriosclerosis generalizada, correlacionándose no solo con enfermedad vascular cerebral, sino también con cardiopatía isquémica y enfermedad vascular periférica.

Enfermedad vascular periférica

Su prevalencia en DM 2 es mayor en la DM 1. Es más frecuente en hombres que en mujeres y está asociada también a la edad y al tabaquismo.

Se produce por arterioesclerosis, con reducción de la luz vascular, secundaria a la placa, y consecuente reducción del flujo sanguíneo, lo que conduce a hipoperfusión inicialmente asociada al ejercicio y, posteriormente, en reposo. Afecta al territorio aorto-iliaco-femoral y a sus ramas.

Si la lesión oclusiva es ligera, la enfermedad vascular periférica puede ser completamente asintomática, pero con el tiempo, al progresar y compro-



meter la circulación, surge la claudicación intermitente, dolor en reposo y ulceración vascular. La presentación clínica está condicionada por la frecuente presencia de neuropatía periférica.

Para su diagnóstico se emplean las siguientes técnicas:

- La **palpación de pulsos periféricos**. Es la herramienta principal del diagnóstico. Si los pulsos del pie no son palpables, puede darse por supuesta la existencia de una arteriopatía ocluyente. La disminución o ausencia de pulsos femorales señala la presencia de arteriosclerosis aortoiliaca.
- **Índice tobillo-brazo (ITB)**. Es la relación entre la presión arterial, a nivel maleolar, y la presión arterial en el brazo (Tabla 5.14). El ITB es un indicador del grado de isquemia de la extremidad, exceptuando aquellos casos de pie diabético y en esclerosis de Monckeberg (en la que las arterias de pequeño y mediano calibre sufren calcificación de la capa media), que dará lugar a valores falsamente elevados.

El cribado de enfermedad arterial periférica mediante ITB está indicado en todo paciente diabético de más de 50 años; también en aquellos más jóvenes con factores de riesgo cardiovascular asociados. Si la exploración es normal, se aconseja repetirla cada cinco años.

GRADACIÓN DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA EN FUNCIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO BRAZO (ITB)

ITB	Significado
≥ 1,3	Esclerosis de Mönckeberg
0,9-1,3	Normalidad
0,7-0,9	Oclusión leve
0,4-0,7	Oclusión moderada
< 0,4	Oclusión grave

Tabla 5.14. Gradación de la enfermedad arterial en función al ITB.

Recuerda

- El ITB no se debe utilizar en pacientes con pie diabético, por dar valores falsamente elevados.

Pie diabético

El **pie diabético (PD)** es la presencia de infección, ulceración o destrucción de tejidos profundos en el pie, motivado por la presencia de neuropatía y/o enfermedad arterial periférica (EAP) de las extremidades inferiores de las personas con diabetes.

Las lesiones del PD se producen con frecuencia por una combinación de dos o más factores de riesgo que actúan de forma simultánea: neuropatía sensitiva, neuropatía autonómica y el pie de Charcot (colapso articular por aumento de la resorción ósea que cursa con deformidad del pie).

Cuando aparecen úlceras, hay que iniciar un tratamiento precoz para evitar la amputación de la extremidad.

El tratamiento se basa en reposo, elementos ortésicos de descarga, desbridamiento quirúrgico, curas locales y tratamiento antibiótico si existen datos de infección. La infección no suele ser la causa directa de la úlcera, pero sí puede complicarla, aumentando de forma considerable el riesgo de sufrir amputación.

Para la clasificación del pie diabético se utilizan las **escalas de Wagner y Texas** (Tabla 5.15).

GRADO	LESIÓN	CARACTERÍSTICAS
0	No hay ninguna	Es un pie riesgo y puede presentar deformidades articulares y de las uñas, hiperqueratosis, fisuras, sequedad piel
1	Úlceras superficiales	Afecta solo al espesor de la piel. Suelen aparecer en la superficie de las plantas, cabeza de metatarsianos o espacios interdigitales
2	Úlceras profundas	Sobrepasa la piel y el tejido celular subcutáneo, afectado y exponiendo ligamentos y tendones
3	Úlceras profunda con absceso y/o osteomielitis	Afecta al hueso y presencia de supuración y signos infecciosos
4	Gangrena limitada	Necrosis de una parte del pie o de los dedos talón o planta
5	Gangrena extensa	Afecta a todo el pie y se asocia con repercusión sistémica
Grado 0	Grado 1	Grado 2
		
Grado 3	Grado 4	
		

Tabla 5.15. Clasificación de Wagner.

Infección en el pie diabético

El diagnóstico de infección en el PD viene determinado por la clínica, y precisa de la presencia de, al menos, dos signos o síntomas inflamatorios a nivel local.

Otros hallazgos sugestivos de infección, algunas veces denominados como signos secundarios, son la presencia de necrosis, tejido de granulación friable y decolorado, secreciones no purulentas, olor fétido o fallo en cicatrizar (Figura 5.6).

Las úlceras del pie diabético están colonizadas por microorganismos, pero solo el 50% tienen infección clínica. El diagnóstico de esta se basa en la evaluación clínica y no en los hallazgos microbiológicos.



Figura 5.6. (A) Amputación del primer dedo del pie derecho por necrosis isquémica. (B) Úlcera neuropática en zona de apoyo de metatarsianos.

Las pruebas microbiológicas permiten conocer el germen o gérmenes responsables de la infección y orientan el tratamiento antibiótico.

Las pruebas complementarias de imagen permiten conocer mejor la extensión y gravedad de la infección.

Las lesiones sin criterios clínicos de infección no precisan cobertura antibiótica. En ellas, el uso preventivo de antibióticos no parece que reduzca la probabilidad de infección.

En lesiones con criterios de infección se debe usar antibioterapia.

Osteomielitis

Se distingue osteítis si afecta solo a la cortical, y osteomielitis, si afecta también a la cavidad medular.

Se produce por contigüidad de una infección de partes blandas.

Debemos sospecharla siempre que exista una úlcera profunda que no cicatriza a pesar de las medidas adecuadas: curas locales, desbridamiento, descarga de presiones, y tras mejorar la perfusión, si hubiera compromiso vascular previo.

El diagnóstico de osteomielitis es seguro si el cultivo de una muestra ósea (biopsia) es positivo, aunque podemos encontrarnos falsos negativos por la toma previa de antibioterapia o muestras tomadas de forma inadecuada, siendo el análisis histopatológico el estándar de referencia para el diagnóstico definitivo.

La presencia de **probe to bone** positivo con radiología convencional (radiografía simple) seriada con signos radiológicos compatibles con osteomielitis tiene una sensibilidad y especificidad diagnóstica elevada.

Si existe sospecha, pero no se confirma con las pruebas previas, se debe realizar una RMN, la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico (Figura 5.7).

Otras exploraciones complementarias son gammagrafía con leucocitos marcados, tomografía computarizada (TC) combinado con tomografía por emisión de positrones (PET).

El tratamiento de la osteomielitis, además del general de cualquier paciente con lesión por pie diabético, es con antibióticos por vía sistémica y cirugía.

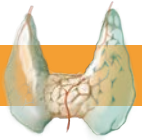


Figura 5.7. RMN de osteomielitis en paciente con DM 1: destrucción del escafoides, así como de todas las cuñas y huesos del tarso con extensión a la base de metatarsianos, acompañada de un importante aumento de partes blandas. Intensa captación tras la administración de gadolinio a excepción de colección de bordes mal definidos sin captación de contraste que puede corresponder a destrucción necrótica y/o absceso de partes blandas en el seno de osteomielitis. Las partes blandas abomban el tejido celular subcutáneo en su cara anterior y en la planta del pie.

Prevenición de las complicaciones

El adecuado control glucémico ha demostrado reducir o retrasar la progresión de las complicaciones microvasculares asociadas a la DM (estudios DCCT, realizado en pacientes con DM 1 y UKPDS, realizado en pacientes con DM 2). El estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) demostró en pacientes con DM 1 que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia con múltiples dosis de insulina o bomba de insulina junto con el autoajuste de la dosis de insulina reducía un 76% el riesgo de presentar retinopatía diabética, un 39%, el riesgo de desarrollar albuminuria, y un 60% el riesgo de desarrollar neuropatía clínica. El principal efecto adverso del tratamiento intensivo fue el mayor riesgo de hipoglucemia grave.

El estudio UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) demostró una correlación entre la HbA1c y el riesgo de complicaciones microangiopáticas. Otra conclusión del estudio UKPDS fue la importancia del control de los factores



de riesgo cardiovascular asociados, como obesidad, HTA y dislipidemia en el desarrollo de las complicaciones crónicas.

Los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT confirmaron los resultados en la reducción de las complicaciones microvasculares con el control glucémico intensivo. Para reducir los eventos cardiovasculares se confirma la importancia de mantener objetivos de control glucémico estricto en las fases iniciales de la enfermedad (UKPDS), individualizar los objetivos de control glucémico en fases avanzadas de la enfermedad (ACCORD, ADVANCE y VADT) y realizar un abordaje simultáneo de todos los factores de riesgo cardiovascular (STENO-2).

■ Manejo de los factores de riesgo cardiovascular

Hay que tener en cuenta los siguientes:

Hipertensión arterial

- Se define HTA en el paciente diabético como aquellos valores de presión arterial elevada ($\geq 130/80$ mmHg) en más de dos determinaciones obtenidas en dos ocasiones. Los pacientes con presión arterial $\geq 180/110$ mmHg y enfermedad cardiovascular podrían ser diagnosticados de hipertensión en una sola visita.
- Para los pacientes con diabetes e hipertensión, los objetivos de presión arterial deben individualizarse según el riesgo cardiovascular, los posibles efectos adversos de los medicamentos antihipertensivos y las preferencias del paciente (Figura 5.8). En general se aconseja una **presión arterial de 130/80 mmHg**.
- Para los pacientes TA $> 120/80$ mmHg se aconseja intervención en el estilo de vida: pérdida de peso cuando esté indicado, un patrón de alimentación que incluye la reducción de la ingesta de sodio y el aumento de la ingesta de potasio (salvo en ND avanzada con riesgo de hiperpotasemia), la moderación de la ingesta de alcohol y el aumento de la actividad física.

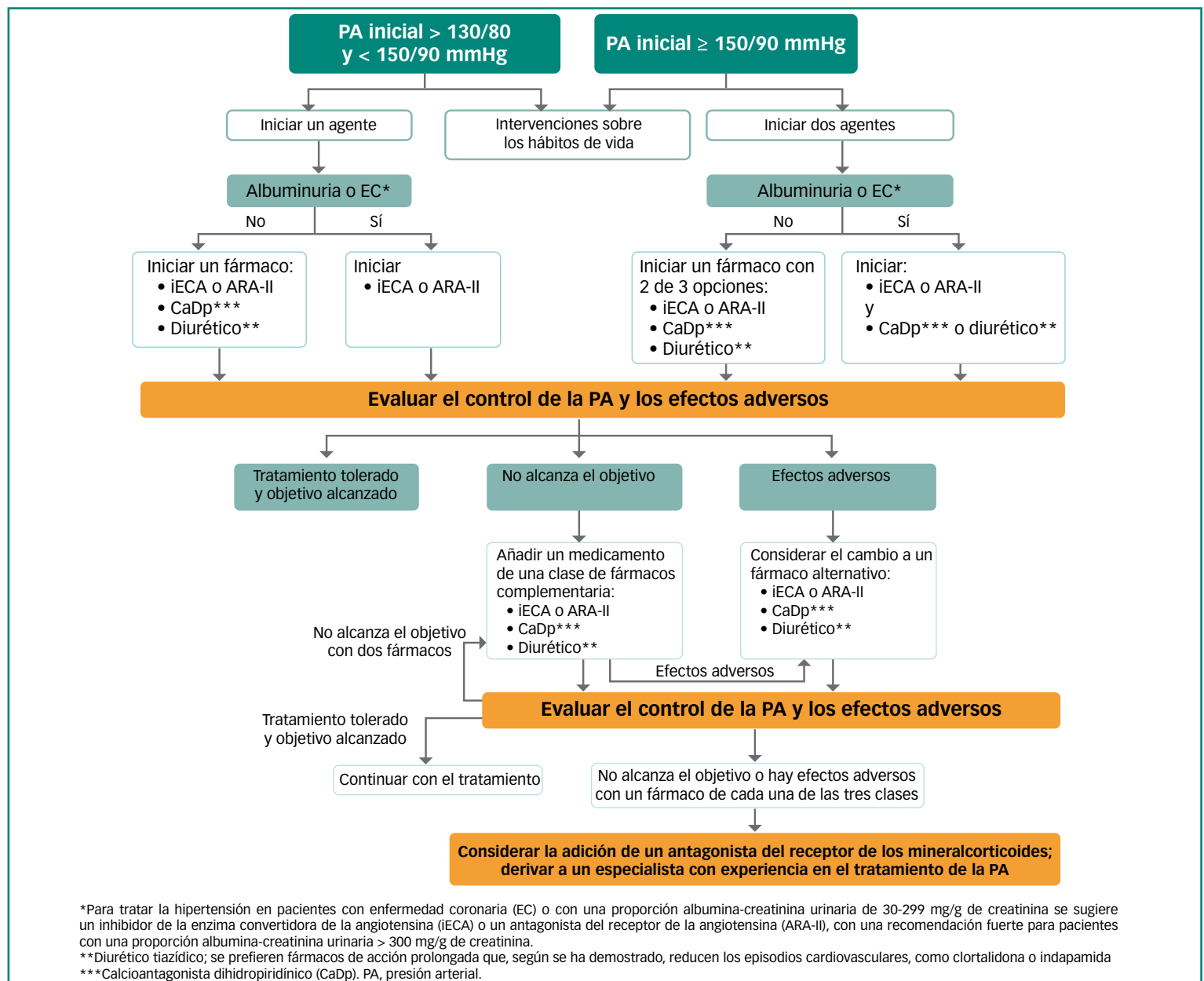


Figura 5.8. Manejo de la HTA en el diabético. Adaptado de Boer *et al.*

- Los pacientes con HTA confirmada $\geq 130/80$ mmHg deben iniciar tratamiento farmacológico. Si la cifra de TA $\geq 150/90$ mmHg, se debe iniciar tratamiento con dos fármacos.
- El tratamiento de la hipertensión debe incluir clases de fármacos que hayan demostrado reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes. Los **inhibidores de la ECA** o los **bloqueadores de los receptores de angiotensina** se recomiendan como tratamiento de primera línea para la hipertensión en personas con diabetes y enfermedad de las arterias coronarias.

Dislipemia

- Se recomienda obtener un perfil de lípidos en el momento del diagnóstico de diabetes y, a partir de entonces, cada cinco años si es menor de 40 años, o con mayor frecuencia si está indicado.
- Modificación del estilo de vida centrada en la pérdida de peso (si está indicada), aumento de la actividad física. Aplicación de un patrón de alimentación de estilo mediterráneo o enfoques dietéticos para detener la hipertensión, reducción de grasas saturadas y grasas trans, aumento de la ingesta dietética de ácidos grasos ω -3, fibra viscosa y estanoles/esteroides vegetales.
- Los objetivos de **colesterol LDL** se explican de forma detallada en el tema 7 de este manual.
- Para pacientes con niveles de **triglicéridos en ayunas ≥ 500 mg/dL** se recomienda evaluar las causas secundarias de hipertrigliceridemia y considerar la terapia médica para reducir el riesgo de pancreatitis (uso de fibratos).
- En personas adultas con **hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos < 500 mg/dL)**, abordar y tratar los factores del estilo de vida (obesidad y síndrome metabólico), factores secundarios (diabetes, enfermedad hepática o renal crónica y/o enfermedad nefrótica, hipotiroidismo) y medicamentos que elevan los triglicéridos.
- No se ha demostrado que el tratamiento combinado con fibratos mejore los resultados de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y, por lo general, no se recomienda.
- En pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular que toman una estatina con colesterol LDL controlado, pero triglicéridos elevados (135-499 mg/dL), se puede considerar la adición de **icosapento de etilo** (Omega 3) para reducir el riesgo cardiovascular.

Tratamiento con agentes antiplaquetarios

- La terapia con ácido acetilsalicílico (75-162 mg/día) puede considerarse como una estrategia de **prevención primaria** en aquellas personas con diabetes que tienen un mayor riesgo cardiovascular. Esto incluye la mayor parte de hombres y mujeres con DM 2 con una edad igual o superior a 50 años con un FRCV adicional (antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz, HTA, dislipidemia, tabaquismo o enfermedad renal crónica/albuminuria).

5.6. Tratamiento

El manejo de la DM ha cambiado mucho en los últimos años. Se han comercializado nuevas familias farmacológicas, aumentando la complejidad del tratamiento médico.

La tecnología para su control (sensores y bombas de insulina) ha mejorado ostensiblemente y su empleo se ha extendido ampliamente.

En la actualidad se prefiere un manejo individualizado en donde prime las características del paciente, incluyendo edad, estado cognitivo, nivel educativo, soporte familiar, patrones alimentarios y de actividad física, situación social, evolución y complicaciones de la DM, comorbilidades, etc.

El tratamiento de la DM implica múltiples áreas, incluyendo la dieta, la actividad física, los fármacos, los dispositivos tecnológicos y la cirugía metabólica.

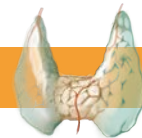
■ Tratamiento dietético y ejercicio

Los objetivos de la terapia nutricional en adultos con DM son las siguientes:

- Promover y mantener patrones dietéticos saludables para mejorar la salud global y lograr y mantener los objetivos de peso.
- Conseguir los objetivos individualizados glucémicos de lípidos y presión arterial.
- Retrasar o prevenir las complicaciones de la DM.

Las **recomendaciones dietéticas** de la ADA son las siguientes:

- Para todos los pacientes con sobrepeso u obesidad se recomienda una **pérdida de peso** mínima del 5%. Si la pérdida de peso es mayor, también lo serán los beneficios en el control glucémico y riesgo cardiovascular.
- No hay un patrón ideal de macronutrientes. Los **planes dietéticos** deben ser **individualizados**, teniendo en cuenta la ingesta calórica total y los objetivos metabólicos. Múltiples patrones dietéticos son útiles para el manejo y prevención de la DM 2: dieta mediterránea, baja en carbohidratos, vegetariana, etc.
- **Reducir** la ingesta total de **carbohidratos** ha demostrado mejorar el control glucémico y puede aplicarse en gran variedad de patrones dietéticos que cumplan las preferencias individuales. Se deben promover las fuentes de carbohidratos complejas que son ricas en fibra (al menos 14 gramos de fibra por 1.000 Kcal) y minimizar las fuentes procesadas, enfatizando el consumo de vegetales sin almidón, frutas, cereales integrales y lácteos sin azúcares añadidos. Se deben reemplazar las bebidas azucaradas (incluyendo los zumos de frutas) por **agua**. También es importante minimizar el consumo de comidas con azúcares añadidos.
- Se deben considerar los patrones dietéticos que enfatizan elementos de la **dieta mediterránea**, rica en grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, porque mejoran el metabolismo glucídico y disminuyen el riesgo cardiovascular. Se recomienda la ingesta de alimentos ricos en omega 3 como el pescado azul, nueces y semillas para prevenir o tratar la enfermedad cardiovascular.
- No hay evidencia de que la suplementación con vitaminas, minerales, hierbas o especias puedan mejorar los resultados en DM; no se recomiendan para mejorar el control glucémico.
- La ingesta de alcohol no debe superar una bebida al día en mujeres y dos en varones. El consumo de sodio debe limitarse a menos de 2.300 mg al día.
- El uso de edulcorantes como sustitutos de productos azucarados puede reducir la ingesta total calórica y de carbohidratos si no hay una ingesta compensadora de energía de otras fuentes. Se recomienda disminuir el consumo de azúcares y de edulcorantes.



Respecto a las recomendaciones del **ejercicio**, la ADA propone estas medidas:

- La mayoría de los adultos con DM 1 y DM 2 deben realizar 150 minutos o más a la semana de ejercicio aeróbico moderado o vigoroso. Debe distribuirse en al menos 3 días a la semana sin que pasen más de dos días consecutivos sin actividad.
- Los adultos con DM 1 y DM 2 deberían realizar 2-3 sesiones a la semana de ejercicio de resistencia en días no consecutivos.
- Todos los adultos, particularmente aquellos con DM 2, deberían disminuir la cantidad de tiempo sedentario. La sedestación prolongada debería interrumpirse cada media hora para obtener beneficios glucémicos.
- Se recomiendan ejercicios de flexibilidad y equilibrio para adultos mayores con DM.

■ Tratamiento insulínico

En la actualidad se utilizan insulinas cuya secuencia de aminoácidos es idéntica a la de la insulina humana, y análogos de insulina en los que se han realizado modificaciones para cambiar su farmacocinética/farmacodinamia y permitir así imitar mejor la secreción basal y prandial de la insulina endógena (Tabla 5.16).

TIPO	INICIO	PICO	DURACIÓN
Insulinas de acción intermedia o prolongada (controlan glucemia en ayunas y preprandial)			
Acción intermedia			
NPH (insulina rápida con protamina)	2 horas	4-6 horas	12 horas
Análogos de acción prolongada			
Glargina	2 horas	No presenta	20-24 horas
Glargina U300 (3 veces más concentrada que glargina en el vial)	2 horas	No presenta	24-36 horas
Detemir	2 horas	No presenta	12-24 horas
Degludec	2 horas	No presenta	Hasta 42 horas
Insulinas de acción rápida (controlan la glucemia posprandial)			
Insulina rápida (también llamada humana, regular o cristalina)	30 minutos	2-3 horas	6-8 horas
Análogos de acción ultrarrápida			
Aspártica, lispro y glulisina	10 minutos	30-40 minutos	2-3 horas
Faster Aspart (aspártica con excipientes adicionales)	2 minutos	20-30 minutos	2-3 horas

Tabla 5.16. Tipos de insulina

Los análogos de insulina de acción ultrarrápida, como la **insulina lispro**, la **insulina aspártica** y la **insulina glulisina**, tienen un comienzo de acción más rápido y una menor duración que la insulina regular o rápida. Estas insulinas han demostrado disminuir las excursiones glucémicas postrandiales y disminuir el riesgo de hipoglucemias tardías. La mayoría tienen cambios en los aminoácidos Prolina (28) y Lisina (29) de la estructura de la insulina regular humana. El paciente las puede administrar inmediatamente antes de la ingesta. La insulina *Faster Aspart* tiene un inicio de acción algo más rápido gracias a la adición de unos excipientes.

La **insulina glargina**, **glargina U300**, **insulina detemir** e **insulina degludec** son análogos de insulina de acción prolongada que permiten su administración una vez al día y mantienen concentraciones de insulina estables. La ausencia/reducción de pico en su acción, cuando se compara con insulina NPH/NPL (que se obtiene añadiendo protamina a la insulina regular), hace que pueda conseguirse una menor incidencia de hipoglucemias a igualdad de control glucémico, por lo que se consideran de elección como insulinas basales.

Respecto a las necesidades de insulina, situaciones como el tratamiento con corticoides, infección, hospitalización aguda, cirugía, encamamiento, etc., precisarán mayores dosis, mientras que en la insuficiencia renal, la necesidad disminuye ▶ **MIR 12-13, 58**.

Recuerda

- Los análogos de insulina son insulinas con modificaciones en su estructura genética que cambian su farmacocinética/farmacodinamia y que han demostrado disminuir la incidencia de hipoglucemias a igualdad de HbA1c.

Efectos secundarios de la insulina

Los efectos secundarios de la insulina son los siguientes:

- **Hipoglucemia.** Se debe a un exceso de dosificación respecto a la ingesta de carbohidratos o al ejercicio realizado.
- **Alergia a la insulina.** Es poco frecuente desde que se usan insulinas humanas. Se produce por anticuerpos IgE. Las manifestaciones clínicas pueden oscilar desde reacciones de hipersensibilidad inmediata localizadas en el sitio de inyección, con picores y pinchazos, hasta urticaria generalizada y reacciones anafilácticas graves.
- **Lipodistrofia.** Alteración del tejido graso subcutáneo que se produce en las zonas de inyección de la insulina. Para evitarlas, es necesario un sistema de rotación de la zona de inyección.
- **Resistencia a la insulina.** Es debida a la creación de anticuerpos frente a la insulina, que ocurre hasta en un 60% a los 6 meses de tratamiento. Sin embargo, su relevancia clínica es escasa (< 0,1% de insulinoresistencia) con las insulinas actuales.
- **Edema insulínico.** En los pacientes con DM mal controlada crónicamente, el tratamiento insulínico puede producir, en las primeras 24-48 horas, edemas en extremidades inferiores, región sacra y párpados, que se resuelve espontáneamente.
- **Presbicia insulínica.** Como consecuencia de variaciones importantes en la glucemia, se producen cambios osmóticos en el cristalino, por lo que se altera la capacidad de acomodación visual. El trastorno de la acomodación desaparece de forma espontánea en 2-4 semanas, por lo que no precisa corrección óptica; incluso debe recomendarse al paciente que no se realice nueva graduación de lentes correctoras hasta pasado ese tiempo.
- **Fenómeno Somogyi.** Es una elevación de la glucemia en ayunas por un aumento de las hormonas contrarreguladoras en respuesta a una hipoglucemia nocturna. Si se confirma un fenómeno de Somogyi, se debe reducir la dosis de insulina para evitar la hipoglucemia nocturna.
- **Fenómeno del alba.** Es la elevación de la glucosa plasmática en las primeras horas de la mañana, posiblemente en relación con la secreción nocturna de GH o el ritmo circadiano del cortisol. El tratamiento con bomba de insulina permite su corrección, al poder ajustar el aporte basal de insulina en cada momento del día.

Insulinización en el paciente con DM 1

Las principales pautas de insulinización en la DM tipo 1 son:

- **Tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI).** Modalidad de tratamiento intensivo consistente en la administración de insulina de acción rápida/ultrarrápida (regular, lispro, aspártica o glulisina) antes

de cada comida para controlar el pico de glucemia posprandial, junto con insulina de efecto prolongado o insulina de acción intermedia (NPH, glargina, detemir o degludec) en una o varias dosis al día, para mantener la insulinemia basal (Figura 5.9).

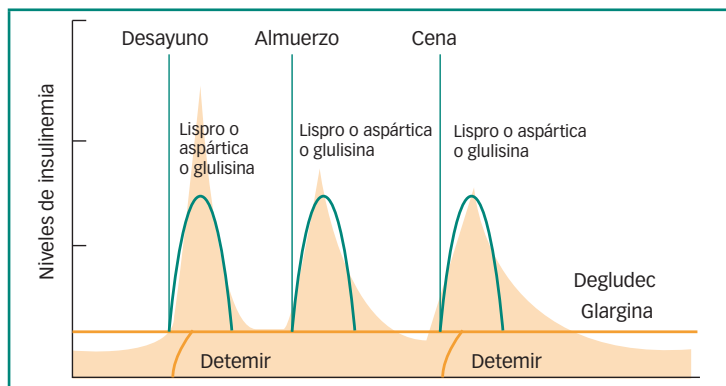


Figura 5.9. Pautas de tratamiento con insulina.

- **Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI).** Modalidad de tratamiento intensivo consistente en la administración de insulina de acción rápida (regular, lispro, aspártica o glulisina) a través de una pequeña bomba conectada mediante un tubo y un catéter al tejido subcutáneo.

La bomba libera insulina a nivel subcutáneo de manera continua con un ritmo basal previamente programado o variable en función de los valores de glucosa intersticial (sistemas integrados de bomba de insulina y monitorización continua de glucosa). Junto a esta infusión basal, el paciente debe administrar, utilizando el infusor, bolos de insulina inmediatamente antes de cada ingesta o para corregir hiperglucemias inesperadas.

Estas dos pautas tienen como finalidad intentar conseguir glucemias preprandiales y posprandiales dentro de los objetivos de control glucémico definidos y, salvo contraindicación, serán las pautas de elección en los pacientes con DM 1.

Insulinización en el paciente con DM 2

Se debe considerar la insulina como **tratamiento inicial en la DM 2** cuando el paciente presenta síntomas marcados (pérdida de peso, poliuria, polidipsia) que queda justificada por niveles muy elevados de glucemia (glucemia ≥ 300 mg/dL y/o HbA1c $\geq 10\%$) o en personas con contraindicación a otros antidiabéticos diferentes de la insulina.

En las personas **hospitalizadas por enfermedad aguda** **MIR 18-19, 88**. Como norma general, en el paciente con diabetes hospitalizado se deben cubrir tres aspectos con la insulinoterapia:

- **Secreción basal** de insulina (necesaria independientemente de los aportes de hidratos de carbono).
- **Secreción prandial** (para cubrir los aportes de hidratos de carbono de la ingesta, de los sueros o de la nutrición enteral o parenteral).
- Establecer una **pauta de corrección para manejar hiperglucemias inesperadas**. Las pautas correctoras basadas en el uso de insulina rápida en función de los controles de glucemia capilar (*sliding scales*) son poco efectivas en la mayoría de los pacientes y peligrosas en pacientes con insulinopenia, por lo que no se recomiendan de forma aislada.

En las **descompensaciones hiperglucémicas agudas y durante las intervenciones quirúrgicas**, se utiliza insulina rápida por vía intravenosa.

La insulinoterapia termina siendo necesaria en un porcentaje sustancial de pacientes con DM 2, por la naturaleza progresiva del trastorno y el déficit relativo de insulina que se desarrolla con el tiempo **MIR 13-14, 96**. En esos casos, se recomienda comenzar con 10 unidades o 0,1-0,2 unidades/kg de peso/día de una insulina basal.

Al iniciar el tratamiento con insulina, se deben disminuir las dosis o suspender las sulfonilureas y las glinidas.

Para intensificar con insulina, la opción más empleada es añadir insulina rápida preprandial, comenzando con 4 unidades o el 10% de la cantidad de insulina basal en la comida principal o en la comida con la mayor excursión postprandial. Una opción para intensificar si la HbA1c está por encima de objetivo, pese a estar recibiendo insulina basal, es añadir un análogo de GLP-1 (si el paciente no los está recibiendo).

Tratamiento no insulínico

Se basa principalmente en el uso de antidiabéticos.

Tipos de fármacos

Podemos diferenciar entre **insulinsensibilizadores**, que incluyen metformina y glitazonas, **secretagogos**, que comprenden sulfonilureas y glinidas, **incretínicos**, que son iDPP-4 y aGLP-1 y, por último, **glucosúricos o gli-flozinas** o iSGLT-2 (Figura 5.10). Los inhibidores de la glucosidasa están prácticamente en desuso.

Biguanidas

Su principal representante es la metformina.

- **Mecanismo de acción.** Reduce la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Aumenta la síntesis intracelular de glucógeno en el hígado (actúa sobre la glucógeno sintetasa). Aumenta la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización, porque aumenta la capacidad de transporte de todos los transportadores GLUT. Retrasa la absorción intestinal de glucosa.
- **Contraindicaciones.** Niños < 10 años, embarazo, IRC, cuadros agudos que pueden dar lugar a IR (deshidratación, *shock*, infección grave, contrastes i.v.) o que den hipoxia (IC, IAM reciente, intoxicación agua de alcohol, alcoholismo) **MIR 14-15, 88**.
- **Efectos adversos.** Gastrointestinales (frecuentes), déficit de vitamina B₁₂ y acidosis láctica (rara).

Glitazonas

Su principal representante es la pioglitazona

- **Mecanismo de acción.** Activación de los receptores PPAR gamma, lo que provoca una disminución de la producción de glucosa hepática y un aumento de la utilización de glucosa periférica (tejido adiposo, músculo esquelético e hígado en animales) cuando hay resistencia a la insulina.
- **Tiene un perfil lipídico favorable:** reduce los triglicéridos, aumenta los niveles de HDL y tiene un efecto beneficioso en pacientes con EHGA.
- **Contraindicaciones.** Menores de 18 años, embarazo-lactancia, insuficiencia hepática o cardíaca, cáncer de vejiga o hematuria macroscópica.

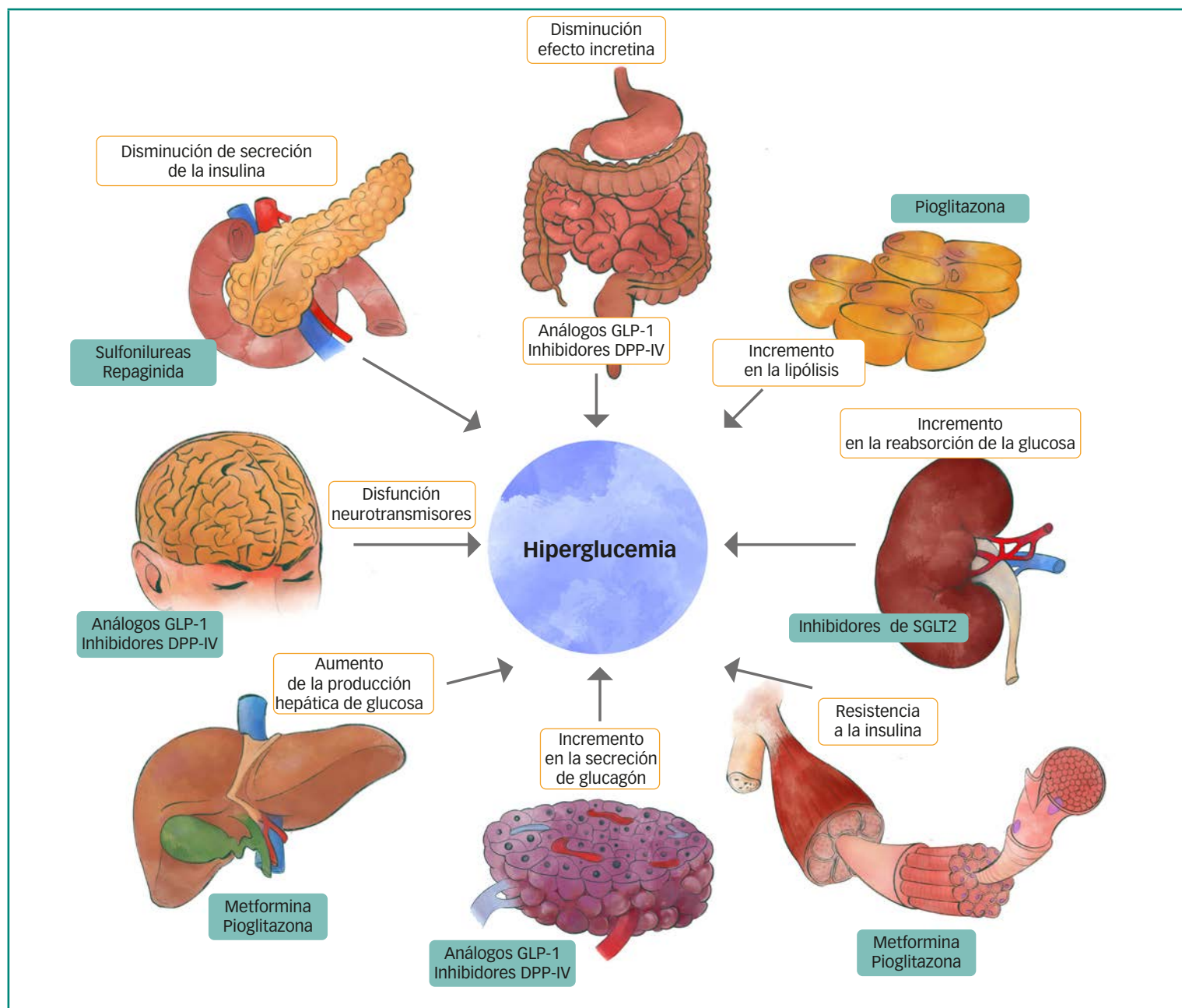
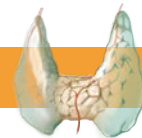


Figura 5.10. Principales fármacos en la DM 2.

No precisa ajuste de dosis en IRC, pero se prefiere evitar su uso por la retención hídrica (riesgo de edemas e ICC). No usar en diálisis.

- **Efectos adversos.** Retención hídrica, anemia por hemodilución, ganancia de peso, fracturas atípicas, cáncer de vejiga.

● Sulfonilureas (SFU) y Glinidas

En este grupo se incluyen: glibenclamida, glipizida, glimepirida, glicacida así como repaglinida y pateglinida.

- **Mecanismo de acción.** Secretagogos. Se unen en distintos puntos del canal de K dependiente de ATP (localizados en la membrana celular).

Ambos se unen a un receptor propio denominado SUR-1, que induce cierre y despolarización de las células β , que origina un aumento de entrada de calcio en la célula y liberación de insulina por exocitosis. La diferencia entre unos y otros es el tiempo que actúan sobre el receptor.

Además, tienen efectos extrapancreáticos: aumento de la sensibilidad del tejido periférico a la insulina y disminución de la sobreproducción de glucosa por el hígado.

- **Contraindicaciones.** Menores de 18 años, embarazo-lactancia, Insuficiencia hepática grave. Las SFU no se recomiendan en insuficiencia renal (FGE < 30 mL/min).
- **Efectos adversos.** Ganancia de peso, hipoglucemia, hipersensibilidad cruzada en alérgicos a sulfamidas. Aumento del riesgo cardiovascular con las antiguas ► MIR 15-16, 83.

● Análogos de GLP-1 (ArGLP-1)

Dentro de este grupo están: exenatida, liraglutida, lixisenatida, semaglutida y dulaglutida:

- **Mecanismo de acción:**
 - Activan la secreción de insulina de forma glucosa-dependiente.
 - Disminuyen la secreción de glucagón postprandial.

- Disminución de ingesta a través del aumento de saciedad por acción en el sistema nervioso central y por retraso del vaciamiento gástrico (nervio vago).
- En estudios preclínicos han demostrado aumentar el número de células beta (efecto trófico).
- Nefroprotección: mediante acción sobre el control glucémico, PNA y sistema renina-angiotensina-aldosterona. Aumentan la natriuresis por inhibición del transportador Na-H en el túbulo contorneado proximal. Efectos regulatorios sobre el filtrado glomerular.
- Cardioprotección (receptores de GLP-1 en miocardio y células de la capa muscular vascular): efecto vasodilatador.
- Efectos beneficiosos en EHGA y SOP.
- **Contraindicaciones.** Niños, embarazo-lactancia, insuficiencia hepática grave. Liraglutide, dulaglutide y semaglutide no precisan ajuste de dosis en insuficiencia renal. No está recomendado para pacientes en diálisis.
- **Efectos adversos.** Gastrointestinales. Se debe suspender en caso de pancreatitis o sospecha de la misma. Provoca reacciones cutáneas en el lugar de inyección.

Inhibidores de DPP-4 (IDDP-4)

Como inhibidores de DPP-4 tenemos: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina:

- **Mecanismo de acción.** Potencian la acción del GLP-1 endógeno: activan la secreción de insulina de forma glucosa-dependiente. Disminuyen la secreción de glucagón postprandial.
- Ajuste de dosis en IRC excepto para linagliptina (eliminación hepato-biliar).
- **Efectos adversos.** Artralgias, penfigoide ampolloso (muy raro). Suspender si pancreatitis o sospecha.

Inhibidores del SGLT2 (ISGLT-2)

En este grupo se incluyen dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina:

- En condiciones normales los riñones filtran 180 g de glucosa/día; en diabéticos más, porque se sobreexpresan los SGLT-2, que reabsorben el 90% de la glucosa filtrada. La activación de SGLT-2 conlleva hiperglucemia, glucosuria y glucotoxicidad por aumento de la glucosa intracelular.
- **Mecanismo de acción.** Disminuyen la reabsorción tubular de glucosa y sodio (actúan sobre el segmento S1 del túbulo contorneado proximal). La glucosuria conlleva disminución de peso y natriuresis (por disminución de la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal) lo que origina una disminución de la presión arterial.
- **Cardioprotección.** Por efecto hemodinámico y metabólico.
- **Nefroprotección.** Reduce el estrés oxidativo renal. La captación de glucosa por las células de los túbulos renales es tóxica. Disminuye la presión intraglomerular y, por tanto, la albuminuria y el declive del FG independientemente del control glucémico.
- **Efectos metabólicos.** Estimulan la lipólisis y cetogénesis. Inducen aumento del glucagón postprandial.
- **Contraindicaciones.** Niños, embarazo-lactancia, insuficiencia hepática grave, depleción de volumen (precaución con uso de diuréticos de asa concomitantes), diálisis.
- **Efectos adversos.** ITU, infección genital, CAD euglucémica (en pacientes con poca reserva de insulina) e hipovolemia (al inicio del tratamiento).

Recomenda

- Los ISGLT-2 vasoconstruyen la arteriola aferente y los IECA vasodilatan la arteriola eferente. Por tanto, se produce un efecto sinérgico al combinar ISGLT-2 e IECA/ARA-II.

Recomenda

- La capacidad hipoglucemiante de los ISGLT-2 es proporcional a la tasa de filtrado glomerular. La glucosuria es dosis-dependiente, la pérdida de peso, no.

Respecto a las generalidades de los fármacos:

- En cuanto a **potencia**, los iSGLT-2 y los IDPP-4 son menos potentes que el resto.
- Las sulfonilureas y glinidas tienen **riesgo de hipoglucemia**.
- Referente al **peso**, los ArGLP-1 e iSGLT-2 inducen pérdida de peso, la metformina e IDPP-4 son neutros y las sulfonilureas y glitazonas provocan aumento de peso.
- A nivel cardiovascular han demostrado **beneficio en la enfermedad aterosclerótica** dos iSGLT-2 (empagliflozina y canagliflozina) y tres ArGLP-1 (liraglutide, dulaglutide y semaglutide). La metformina y la pioglitazona tienen un potencial beneficio (Tabla 5.17).
- En **ICC** han demostrado beneficios los iSGLT-2, mientras que la pioglitazona aumenta su riesgo.
- En la **enfermedad renal diabética**, ciertos iSGLT-2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina) han demostrado disminuir la albuminuria y el descenso del filtrado glomerular. Algunos ArGLP-1 (liraglutide, dulaglutide y semaglutide) han demostrado reducción de la albuminuria).

	MACE	MORTALIDAD CV	MORTALIDAD GLOBAL	IC	MARE	ACV
Empagliflozina	✓ ✓	✓✓	✓	✓✓	✓	
Canagliflozina	✓			✓	✓✓	
Dapagliflozina		✓✓	✓	✓✓	✓✓	
Liraglutide	✓✓	✓	✓		✓	
Dulaglutide	✓✓				✓	✓
Semaglutide		✓	✓			

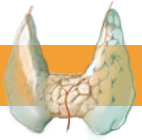
MACE: compuesto de eventos cardiovasculares mayores (IAM, ICTUS, muerte cardiovascular); CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; MARE: compuesto de eventos renales mayores; ACV: accidente cerebrovascular. ✓✓: beneficio con nivel de evidencia A; ✓: beneficio con nivel de evidencia C.

Tabla 5.17. Beneficio cardiovascular y renal de los iSGLT-2 y ArGLP-1 (adaptado de la SEEN).

Algoritmo de tratamiento en el diabético tipo 2

Hasta 2021, la ADA recomendaba iniciar el tratamiento con metformina y continuar mientras se tolerara y no estuviera contraindicada.

En la guía de 2022 expone que, el tratamiento de primera línea depende de las comorbilidades, los factores centrados en el paciente y las necesidades de manejo, **generalmente incluyendo metformina y modificación del estilo de vida.**



- Otros medicamentos, como los ArGLP-1 o los iSGLT-2, con o sin metformina, también son apropiados como terapia inicial en sujetos con DM 2 y alguna de las siguientes circunstancias: enfermedad cardiovascular aterosclerótica, alto riesgo cardiovascular, insuficiencia cardíaca y/o enfermedad renal crónica.
- Se puede considerar la combinación precoz con otros agentes para aumentar el tiempo hasta el fallo del tratamiento con fármacos.
- También considerar tratamiento combinado de inicio cuando la HbA1c está 1,5 puntos o más por encima del objetivo de HbA1c.
- Se puede considerar la introducción precoz de insulina si hay evidencia de catabolismo (pérdida de peso, cetosis), presencia de síntomas de hiperglucemia, HbA1c mayor de 10% o glucemia mayor o igual a 300 mg/dL.

La elección del tratamiento debe estar centrada en el paciente, teniendo en cuenta la comorbilidad cardiovascular y renal, la eficacia, el riesgo de hipoglucemia, el impacto en el peso, el riesgo de efectos secundarios y las preferencias del paciente.

El tratamiento se debe reevaluar a intervalos regulares (cada 3-6 meses).

En cuanto a los fármacos que se pueden elegir, debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones:

1. En **DM 2 con enfermedad cardiovascular establecida, enfermedad renal establecida, insuficiencia cardíaca congestiva (con FEVI menor del 45%), alto riesgo cardiovascular** (entendido como: mayor de 55 años con estenosis carotídea, coronaria o en extremidades inferiores superior al 50% o hipertrofia ventricular izquierda) se debe iniciar iSGLT-2 o análogo de ArGLP-1 con beneficio cardiovascular probado salvo contraindicaciones.
Si el paciente ya está con doble o triple terapia antidiabética, sin iSGLT-2 ni análogo de ArGLP-1 se debe considerar cambiar a alguno de estos agentes. Introducir iSGLT-2 o ArGLP-1 aunque el paciente esté en objetivos de HbA1c por sus beneficios cardiovasculares.
2. En **pacientes que no cumplen ninguno de estos supuestos**, la elección del segundo fármaco tras la metformina depende de la eficacia, los efectos adversos, el coste y las preferencias del paciente.
 - Si se necesita una bajada de glucosa mayor, se prefieren los análogos de ArGLP-1 antes que la insulina cuando sea posible.
 - En pacientes con insulina, se recomienda una combinación con análogo de ArGLP-1 para conseguir mayor eficacia y durabilidad del tratamiento.

La secuencia de tratamiento que propone la ADA se muestra en la **Figura 5.11**.

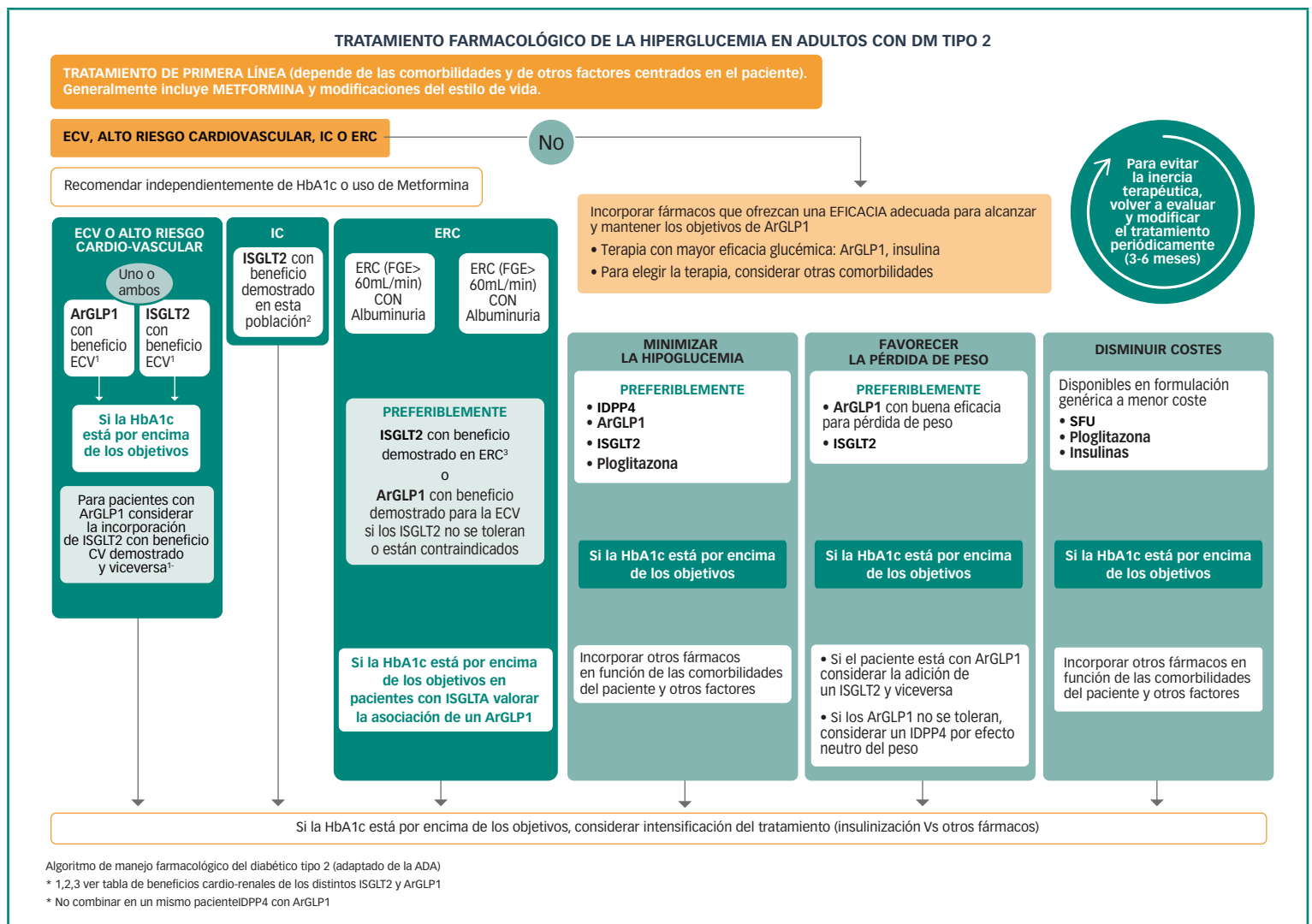


Figura 5.11. Algoritmo de manejo farmacológico del diabético tipo 2 (adaptado de la ADA) ▶ MIR 19-20, 75.

* 1,2,3 ver tabla de beneficios cardio-renales de los distintos iSGLT-2 y ArGLP1.

* No combinar en un mismo paciente IDPP4 con ArGLP1.

Contraindicaciones para el uso de fármacos no insulínicos

Las principales contraindicaciones son:

- **Insuficiencia renal.** Ciertos antidiabéticos no pueden usarse en grados avanzados de insuficiencia renal. Hay que tener en cuenta que las fichas técnicas de los iSGLT-2 han ido cambiando en los últimos años y es esperable que cada vez se amplíe su uso a grado más avanzados de insuficiencia renal.
En la **Tabla 5.18** se esquematizan las indicaciones de los fármacos según filtrado glomerular ► **MIR 14-15, 87.**
- **Insuficiencia hepática grave.** En general no se recomienda el uso de ningún fármaco no insulínico.
- **Embarazo y lactancia.** En general todos están contraindicados. Aunque la metformina puede ser de utilidad en mujeres con anovulación y SOP, deben retirarse una vez conocida la gestación.
- **Hospitalización por enfermedad aguda o cirugía.** En general el tratamiento de elección durante la hospitalización será la insulina. Puede considerarse el uso de IDDP-4 ► **MIR 18-19, 88.**
- **Niños y adolescentes con diabetes tipo 2.** El fármaco de elección es la metformina en mayores de 10 años. Si no se consiguen objetivos (con o sin insulina), en niños mayores de 10 años plantear ArGLP-1 autorizado (liraglutide) o en los adolescentes (semaglutida). Recientemente se ha autorizado la dapagliflozina en niños con DM 2 a partir de los 10 años.

Las características de los antidiabéticos no insulínicos para el tratamiento de los adultos con DM 2 se resumen en la **Tabla 5.19.**

Recordar

- En pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada que presentan muchos síntomas (pérdida de peso, poliuria, polidipsia) y glucemias y/o HbA1c muy elevadas, se debe iniciar tratamiento con insulina desde el inicio, con o sin otros fármacos ► **MIR 14-15, 87.**

5.7. Objetivos del tratamiento

Para asegurar un buen control de la glucemia se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones terapéuticas.

Autocontrol

La realización seriada de **glucemias capilares** con los glucómetros clásicos o **intersticiales** con los dispositivos de monitorización continua de glucosa constituyen la mejor herramienta para la modificación de la pauta de tratamiento con insulina.

- En DM 1 se recomienda la determinación de autocontroles de glucemia capilar/ intersticial en los pacientes con DM 1, al menos 4-6 veces al día: antes de las principales comidas y puntualmente, tras las comidas, al acostarse, antes de hacer ejercicio, si sospechan una hipoglucemia y tras el tratamiento de esta, y antes de actividades de riesgo como conducir.
- Como norma general, los autocontroles de glucemia capilar no estarían indicados en pacientes con DM 2 en tratamiento dietético o con antidiabéticos que no produzcan hipoglucemia, y estarían indicados en pacientes en tratamiento con insulina o fármacos que produzcan hipoglucemias.

La determinación de **cetonas en orina** o **β -hidroxibutirato en sangre capilar** es útil como parámetro de control en la DM 1 en períodos de hiperglucemia y enfermedad intercurrente (especialmente en pacientes en tratamiento con ISCI). También puede resultar útil en la diabetes gestacional, en la que la tendencia a la cetosis está aumentada. La medición de glucosuria no tiene valor como marcador del control glucémico, pues el dintel renal de glucosa es alto y muy variable (180-200 mg/dL) y puede modificarse en la nefropatía diabética.

Objetivos del control metabólico

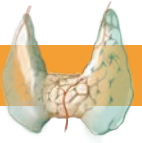
El control glucémico se evalúa mediante la medición de la HbA1c, la monitorización continua o *flash* de glucosa (MCG-MFG) utilizando el tiempo en rango (TER) y/o el indicador de gestión de la glucemia (IGG), y la monitorización de glucemia capilar.

La ADA recomienda mantener los niveles de HbA1c inferiores a 7% para la mayoría de los pacientes.

Se pueden establecer objetivos más estrictos, HbA1c inferior a 6,5%, en pacientes que cumplan unas determinadas características: tener una larga esperanza de vida, estar motivados, un tiempo de evolución de la diabetes corto, no tener complicaciones cardiovasculares conocidas, presentar poca comorbilidad, etc.

FÁRMACO	ESTADIO I-II (90-60 mL/min)	ESTADIO IIIA (60-45 mL/min)	ESTADIO IIIB (45-30 mL/min)	ESTADIO IV (30-15 mL/min)	ESTADIO V (< 15 mL/min)
METFORMINA	Sin ajuste	Ajuste de dosis		Contraindicado	
PIOGLITAZONA		Sin ajuste			No recomendado
SFU MEGLITINIDAS		Sin ajuste		SFU no recomendadas Repaglinida: ajuste de dosis	
ARGLP1		Sin ajuste			No recomendado
IDPP4		Sin ajuste	Ajuste de dosis en: • Sitagliptina • Vildagliptina • Saxagliptina • Alogliptina		Ajuste de dosis en todos salvo Linagliptina No se recomienda Saxagliptina
ISGLT-2		Sin ajuste		No iniciar si: • Empagliflozina (FG < 20) • Dapagliflozina (FG < 25) • Canagliflozina (FG < 30)	

Tabla 5.18. Indicaciones de ajuste de fármacos en función del filtrado glomerular.



	BIGUANIDAS	SULFONILUREAS	MEGLITINIDAS	TIAZOLIDINEDIONA	INHIBIDORES DE DPP4	AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1	INHIBIDORES DE SGLT-2
Principio activo	Metformina	- Glibenclámda - Glipizida - Glimepirida - Gliclazida	Repaglinida	Pioglitazona	- Sitagliptina - Vildagliptina - Saxagliptina - Linagliptina - Alogliptina	- Exenatida - Lixisenatida - Liraglutida - Dulaglutida - Semaglutida	- Dapagliflozina - Canagliflozina - Empagliflozia
Mecanismo de acción y recomendaciones de uso	- Mejora la sensibilidad a la insulina a nivel hepático. - Tiene otros efectos no definidos claramente - Inicio con dosis bajas y comida para mejorar la tolerancia digestiva. - Riesgo de déficit de vitamina B₁₂	- Estimulan la secreción de insulina mediante su unión al canal de K sensible a ATP de las células β - Inicio con dosis bajas y ajuste posterior según efecto hipoglucemiante	- Estimulan la secreción de insulina mediante su unión al canal de K sensible a ATP de la célula β. Su vida media es corta - Administrarlas antes de las ingestas	- Mejora la sensibilidad a la insulina en el músculo y el tejido graso mediante su unión al receptor nuclear PPAR γ - Beneficio en EHGNA	Mejora del efecto incretina al aumentar los niveles del GLP-1 endógeno por inhibición de la enzima que lo degrada (DPP-4)	- Mejora del efecto incretina (↑ la secreción de insulina y ↓ la secreción de glucagón de manera glucosa dependiente) al estimular los receptores de GLP-1 - Administración s.c. - Presentación oral - de semaglutida	Aumentan la excreción renal de glucosa al inhibir el cotransportador SGLT- 2 del túbulo proximal renal
Eficacia hipoglucemiante	Alta	Alta (pierde eficacia hipoglucemiante a largo plazo)	Moderada (más útil para la hiperglucemia posprandial)	Alta (eficacia hipoglucemiante a largo plazo demostrada)	Moderada	Muy alta (en algunos casos, similar a la insulinización basal)	Moderada
Efecto en el peso	Neutro (potencial reducción modesta)	Aumento	Aumento	Aumento por retención hídrica	Neutro	Descenso importante	Descenso moderado
Contraindicaciones	- TFGe < 30 mL/min - Situaciones con riesgo de acidosis láctica o deterioro de función renal - Enfermedad hepática grave - Embarazo (clase B)	- TFGe < 30 mL/min - Enfermedad Hepática grave - Embarazo - Alergia a sulfamidas	Hepatopatía avanzada, embarazo	- Insuficiencia cardíaca o historia de IC (grado I-IV NYHA) - Insuficiencia hepática grave - Hematuria - macroscópica no filiada o ca vejiga - Embarazo	- Precisan ajuste de dosis con TFGe < 60 mL/min, excepto linagliptina (tiene excreción hepática por lo que no precisa ajuste de dosis) - Embarazo	- TFGe < 15 mL/min. - Sospecha de pancreatitis - Embarazo.	- Contraindicados - con TFGe < 15 mL/min - Se recomienda suspender ante enfermedad aguda - Diabetes - con insufinopenia - Hipovolemia - ITU de repetición - Embarazo
Efectos secundarios	Acidosis láctica (el más grave pero raro), molestias GI (náuseas y diarrea)	- Hipoglucemia grave y mantenida - Aumento de peso	Hipoglucemia posprandial	- Retención hídrica - Aumenta el riesgo de fractura en posmenopausia - Posible relación con cáncer de vejiga - Hepatotoxicidad	- Cefalea - Infecciones del tracto respiratorio - Elevación de transaminasas (vildagliptina y saxagliptina)	Molestias GI (náuseas, vómitos, diarrea)	- Precaución con las infecciones genitourinarias y la gangrena de Fournier - Riesgo de CAD en pacientes insulinopénicos - Hipotensión Hipovolemia
Efectos CV y sobre la IC	- Posible beneficio CV (infarto agudo de miocardio en UKPDS) - Efecto neutro para IC	- Efecto neutro CV (probablemente diferente según principio activo) - Efecto neutro en IC	- Efecto neutro CV - Efecto neutro en IC	- Posible beneficio CV (PROACTIVE) - Aumenta el riesgo de IC	- Efecto neutro CV - Potencial riesgo de IC con saxagliptina	- Beneficio CV con liraglutida, dulaglutida y semaglutida - Efecto neutro CV exenatida y lixisenatida - Efecto neutro en IC	- Beneficio CV con empagliflozina y canagliflozina - Beneficio en IC con empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina
Progresión de nefropatía diabética	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Beneficio con liraglutida, semaglutida (s.c.), dulaglutida	Beneficio: canagliflozina, empagliflozina, dapagliflozina
Riesgo de hipoglucemia	No	Sí (más con glibenclámda)	Sí (posprandial)	No	No	No	No
Coste	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alto	Alto

Tabla 5.19. Características de los antidiabéticos no insulínicos para el tratamiento de los adultos con DM 2 ▶ MIR 23-24, 188; MIR 23-23, 57; MIR 22-23, 159; MIR 22-23, 194; MIR 21-22, 50; MIR 21-22, 55; MIR 20-21, 164; MIR 20-21, 165; MIR 17-18, 89; MIR 15-16, 83; MIR 14-15, 88.

Por el contrario, el consenso recomienda ser menos estricto, con objetivos de HbA1c en torno a 7,5-8,5% en sujetos de edad avanzada (donde el objetivo principal es evitar las hipoglucemias) con historia personal de hipoglucemias graves, una limitada expectativa de vida, importante comorbilidad asociada, con complicaciones ya en fases avanzadas, etc. (Tabla 5.20).

PARÁMETRO	ADA
HbA1c	< 7%: para la mayoría de los adultos no gestantes < 6,5%: para determinados pacientes sin riesgo de hipoglucemias u otros efectos adversos < 8%: para pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada u otras condiciones que hagan complicado un objetivo < 7%
Glucosa basal	80-130 mg/dL
Glucosa 2 horas posprandial	< 180 mg/dL
Glucosa en paciente hospitalizado	140-180 mg/dL
Glucosa en el perioperatorio	100-180 mg/dL

Tabla 5.20. Objetivos de control de DM 2 según la ADA ► MIR 22-23, 163; ► MIR 22-23, 193; ► MIR 15-16, 84.

5.8. Aspectos relacionados con la diabetes y el embarazo

Se puede clasificar la diabetes en relación con la gestación de varias formas:

- **Diabetes mellitus pregestacional.** Es toda DM diagnosticada antes del inicio del embarazo. Incluye la diabetes tipo 1, tipo 2 y otros tipos de diabetes.
- **Diabetes mellitus gestacional (DG).** Se define como tal a toda diabetes diagnosticada a partir del segundo o tercer trimestre de gestación y que no es ni DM tipo 1 ni tipo 2.
- **Diabetes franca o diabetes manifiesta durante la gestación.** Se diagnosticará diabetes franca o diabetes manifiesta durante la gestación en aquellas mujeres con hiperglucemia marcada en la primera visita prenatal definida como: glucemia venosa basal ≥ 126 mg/dL, HbA1c $\geq 6,5\%$ o glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dL tras confirmación con una segunda determinación de glucemia venosa basal o HbA1c, en ausencia de síntomas.

■ Cribado de diabetes gestacional

Se realiza mediante la prueba de O'Sullivan (que consiste en una sobrecarga oral con 50 g de glucosa y determinación de glucemia venosa una hora después, siendo positivo (patológico) un resultado mayor o igual a 140 mg/dL):

- En el **primer trimestre** en gestantes de alto riesgo:
 - Edad > 35 años.
 - Obesidad (IMC > 30 kg/m²).
 - Antecedentes personales de DM gestacional u otras alteraciones del metabolismo de la glucosa.
 - Resultados obstétricos previos que hagan sospechar una DM gestacional no diagnosticada (p. ej., macrosomía).
 - Historia de DM en familiares de primer grado.
 - Grupos étnicos de riesgo.
- En el **segundo trimestre** (24-28 semanas de gestación): de forma universal (salvo diagnóstico en el primer trimestre) ► MIR 20-21, 71.

Cuando la prueba de O'Sullivan resulte positiva en los casos anteriores, se procederá a la confirmación diagnóstica mediante la práctica de SOG 100 g.

En el **tercer trimestre**, en gestantes que no han sido estudiadas con el test de O'Sullivan previamente y en aquellas en las que, aunque el estudio resultara previamente negativo, posteriormente desarrollan complicaciones que característicamente se asocian a la DM gestacional (macrosomía fetal o polihidramnios) no se realizará (o repetirá) el test de O'Sullivan y se acudirá directamente a la realización de una sobrecarga oral de glucosa de 100 g (SOG).

■ Diagnóstico de diabetes gestacional

El diagnóstico de la diabetes gestacional (Figura 5.12) se realiza mediante una sobrecarga oral de glucosa con 100 g y la determinación de glucemia venosa en los tiempos 0-60-120-180 minutos (SOG 100 g, SOG). Se considera patológica cuando se presentan al menos dos valores mayores o iguales a los siguientes 105-190-165-145 mg/dL. En caso de un solo valor alterado, se recomienda repetir la SOG en 3-4 semanas.

El tratamiento inicial de la DG se basa en el ajuste calórico en función del IMC previo al embarazo y del peso en el momento de la evaluación, y actividad física moderada en función del período de gestación.

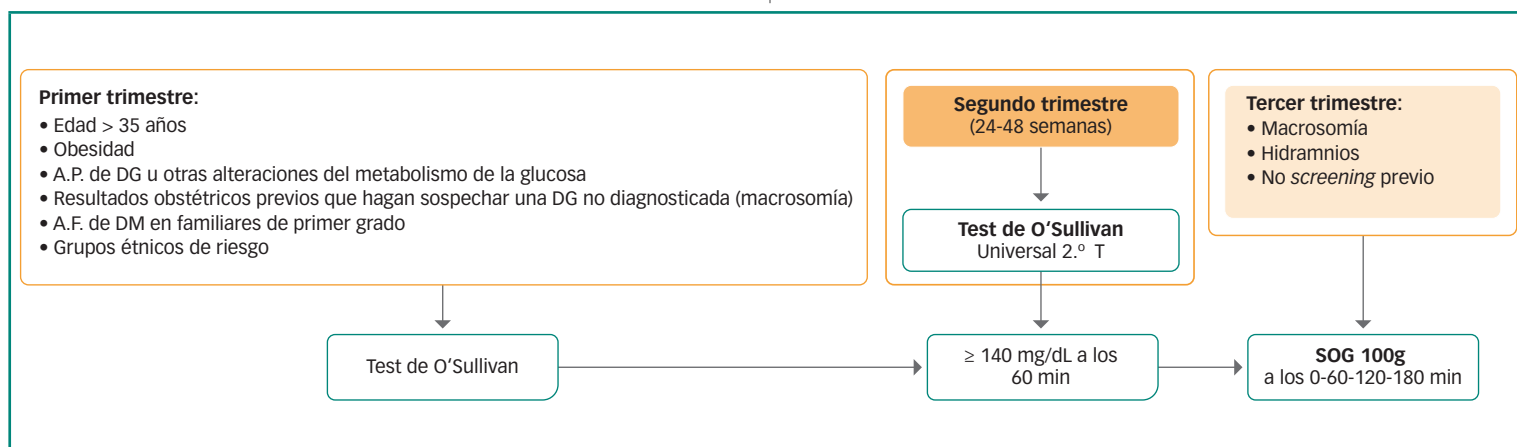
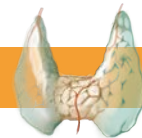


Figura 5.12. Algoritmo diagnóstico en diabetes gestacional ► MIR 20-21, 71.



Los objetivos de control glucémico de la mujer con DM gestacional son glucemias capilares preprandiales < 95 mg/dL, < 140 mg/dL 1 hora posprandial y/o < 120 mg/dL, 2 horas posprandial.

Al inicio de instaurar el tratamiento dietético, se recomienda la determinación de cuerpos cetónicos en ayunas con el objetivo de ajustar la cantidad de hidratos de carbono a ingerir en la cena y el suplemento antes de dormir.

Casos clínicos

Mujer de 40 años con DM tipo 1 de 23 años de evolución con irregular control metabólico. Tras traumatismo mínimo accidental en pie derecho refiere clínica de edema, dolor y calor a nivel de tobillo derecho, acudiendo al servicio de Urgencias donde es diagnosticada de celulitis en pie derecho pautándose tratamiento antimicrobiano empírico oral con cotrimoxazol más ciprofloxacino y reposo durante 14 días. A las 4 semanas del episodio inicial acude de nuevo al servicio de Urgencias con persistencia de sintomatología previa, sin cuadro distérmico ni fiebre termometrada asociada, y con herida plantar en el mismo pie de 48 horas de evolución (imágenes vinculadas 1 y 2). Se le realiza una radiografía del pie (imagen vinculada 3) en la que se objetiva un desplazamiento lateral de las bases de los metatarsianos con respecto a los huesos del tarso, así como una disminución-desaparición de la interlínea articular tarsometatarsiana, acompañada de un aumento de partes blandas y de zonas de esclerosis, fragmentación ósea en la base de los metatarsianos, y analítica sanguínea en la que destacan una glucemia venosa de 287 mg/dL, Cr 1,3 mg/dL, ionograma normal, VSG 90 mm/hora y leucocitosis 19.820/mm³ con desviación izquierda (N: 96%). Ante este cuadro clínico, ¿cuál es la complicación crónica neuropática-articular de base que presenta la paciente?

- 1) Condrocalcinosis.
- 2) Condromalacia.
- 3) Amiotrofia diabética.
- 4) Artropatía de Charcot.

RC: 4



En el momento actual, el único tratamiento farmacológico aprobado en aquellas pacientes que no cumplen criterios de control metabólico es la insulina.

Criterios de insulinización son:

- Presencia de dos o más valores superiores a los objetivos de control en un período de 15 días.
- Presencia de hidramnios o macrosomía fetal en valoración ecográfica.

Ante la evolución y falta de respuesta al tratamiento empírico de la paciente del caso anterior, ¿cuál es la complicación aguda sobreañadida más probable en el momento actual?

- 1) Celulitis aislada.
- 2) Onicomycosis.
- 3) Osteomielitis.
- 4) Oclusión arterial aguda.

RC: 3

¿Cuál sería la prueba de imagen con mayor sensibilidad y especificidad para descartar osteomielitis en esta paciente?

- 1) Gammagrafía ósea.
- 2) Gammagrafía con leucocitos marcados.
- 3) Resonancia magnética.
- 4) Tomografía axial computarizada.

RC: 3

¿Cuál sería el procedimiento diagnóstico terapéutico más indicado en esta paciente?

- 1) Tratamiento ambulatorio con amoxicilina-ácido clavulánico vía oral y curas locales.
- 2) Obtención de cultivo por biopsia percutánea a través de tejido sano, ortesis transitoria de descarga, curas locales con povidona yodada y administración de antibioterapia empírica de amplio espectro por vía intravenosa durante 2 semanas en espera de antibiograma, continuando por vía oral otras 4 semanas según evolución.
- 3) Cultivo de lesión plantar, ortesis de descarga transitoria, curas locales con povidona yodada y administración de antibioterapia oral en su domicilio durante 2 semanas en espera de resultado de cultivo.
- 4) Curas locales y descarga de la articulación exclusivamente, puesto que ya ha recibido tratamiento de amplio espectro durante 2 semanas.

RC: 2

Casos clínicos

Varón de 53 años con antecedentes personales de hipertensión arterial esencial en tratamiento con tiazidas (TA en consulta: 155/87 mmHg), cardiopatía isquémica con IAM inferoseptal a los 50 años tratado con *bypass* coronario con un grado funcional II de la NYHA, antiagregado con AAS, exfumador y con obesidad grado 1 (IMC: 32 kg/m²). Evaluación ambulatorio preoperatorio para cirugía programada de hernia de disco cervical se objetivan en la analítica preoperatoria los siguientes hallazgos: glucemia venosa basal: 145 mg/dL; creatinina plasmática: 1,2 mg/dL; colesterol total: 243 mg/dL; LDL-c: 145 mg/dL; HDL-c: 38 mg/dL; TG: 198 mg/dL; perfil hepático con todos los parámetros dentro de la normalidad y hemograma normal. Respecto al diagnóstico de la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono de este paciente, ¿cuál es la respuesta correcta?

- 1) El paciente tiene una glucemia basal alterada.
- 2) El paciente presenta criterios diagnósticos de diabetes *mellitus*.
- 3) El paciente no presenta ninguna alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.
- 4) El paciente presenta una glucemia venosa ≥ 126 mg/dL, que si se confirma en una segunda determinación realizada otro día, sería diagnóstica de diabetes *mellitus*.

RC: 4

Se repite la glucemia venosa en ayunas otro día al paciente del caso anterior obteniéndose un valor de 156 mg/dL y una HbA1c de 7,3%. Respecto al tratamiento durante el ingreso para cirugía programada de este paciente, ¿cuál sería la respuesta correcta?

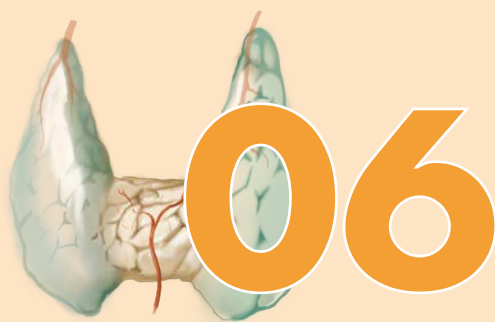
- 1) Se debe iniciar tratamiento con metformina al ingreso que se mantendrá hasta el momento de la cirugía y se reintroducirá en cuanto comience tolerancia oral.
- 2) El tratamiento indicado durante el ingreso será la administración de insulina a demanda o con una pauta de administración programada más correcciones en función del control glucémico durante el ingreso.
- 3) Se iniciará tratamiento al ingreso con inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV dado el bajo riesgo de hipoglucemia asociado al uso de estos fármacos.
- 4) Se iniciará tratamiento con un análogo de GLP-1 inyectado puesto que se desconoce cuándo comenzará la ingesta oral tras la cirugía, y estos fármacos presentan bajo riesgo de hipoglucemia.

RC: 2

Respecto al resto del tratamiento del paciente, ¿cuál de las siguientes respuestas sería incorrecta?

- 1) Se debería iniciar la administración de una estatina con un objetivo de LDL-c < 55 mg/dL.
- 2) Al alta debe iniciarse tratamiento con metformina e ISGLT-2 y establecer recomendaciones dietéticas y sobre actividad física con el objetivo de la pérdida de peso.
- 3) Se debe suspender la antiagregación puesto que el paciente es menor de 55 años.
- 4) Se debe intensificar el tratamiento antihipertensivo con un IECA.

RC: 3



Hipoglucemia en el sujeto no diabético

Orientación MIR

Tema de importancia moderada en el MIR. Destaca el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia hiperinsulinémica y el diagnóstico y el manejo del insulinoma.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 19-20, 102
- ▶ MIR 12-13, 49

Conceptos clave

- La primera aproximación al insulinoma debe ser su diagnóstico bioquímico, que se realiza al objetivar hipoglucemia acompañada de insulina, péptido C y proinsulina elevados junto a sulfonilureas y meglitinidas negativas en sangre u orina.
- Una vez realizado el diagnóstico bioquímico del insulinoma, se procede a su localización mediante TC o RMN abdominal y/o OctreoScan. En caso de no conseguir la localización con las técnicas anteriores, se procede a ecografía pancreática endoscópica o estimulación intraarterial selectiva con calcio con muestreo venoso hepático.
- Los insulinomas benignos de cabeza pancreática se tratan mediante enucleación.
- En los insulinomas benignos de localización distal se realiza enucleación o pancreatectomía distal.

6.1. Hipoglucemia no diabética

La hipoglucemia en un sujeto no diabético se define por la presencia de cifras bajas de glucosa plasmática junto con signos y síntomas de hipoglucemia y mejoría inmediata de los síntomas tras la elevación de las concentraciones de glucosa (triada de Whipple).

Clínicamente, existe una primera fase en la que aparecen síntomas neurogénicos o autonómicos y, después, otra con síntomas neuroglucopénicos (véase el subapartado Hipoglucemia en el tema 5 de este manual).

No existe un punto de corte claro para definir la hipoglucemia en la población no diabética. Los síntomas de hipoglucemia en sujetos sanos comienzan a partir de cifras de 55 mg/dL, pero la existencia de combustibles alternativos a nivel del SNC, como los cuerpos cetónicos, hace que se puedan observar cifras más bajas (35-40 mg/dL) en niños o mujeres completamente asintomáticos.

Un valor aislado de glucosa plasmática baja no acompañado de la triada de Whipple no es definitorio de hipoglucemia, aunque no puede pasar inadvertido y puede requerir su repetición y estudio, especialmente si el valor es claramente bajo (< 40 mg/dL).

Por el contrario, la presencia de unas cifras de glucemia plasmática > 70 mg/dL durante un episodio sintomático descarta totalmente la hipoglucemia como causante del cuadro.

Aproximación diagnóstica

Actualmente, la clasificación de la hipoglucemia en el sujeto no diabético (Figura 6.1) está basada en la presencia o no de enfermedad de base o tratamiento farmacológico.

La división clásica en **hipoglucemia de ayuno** (5-6 horas después de la última ingesta) y **posprandial** (exclusivamente tras las comidas) se utiliza cada vez menos por ser **inexacta** (todas las causas que ocasionan hipoglucemias de ayuno pueden ocasionar hipoglucemia posprandial).

Sin embargo, la caracterización de los episodios de hipoglucemia como de ayuno o posprandiales ayudará a orientar el estudio diagnóstico (test de ayuno o test de comida mixta) ante la sospecha clínica de hipoglucemia no confirmada espontáneamente.

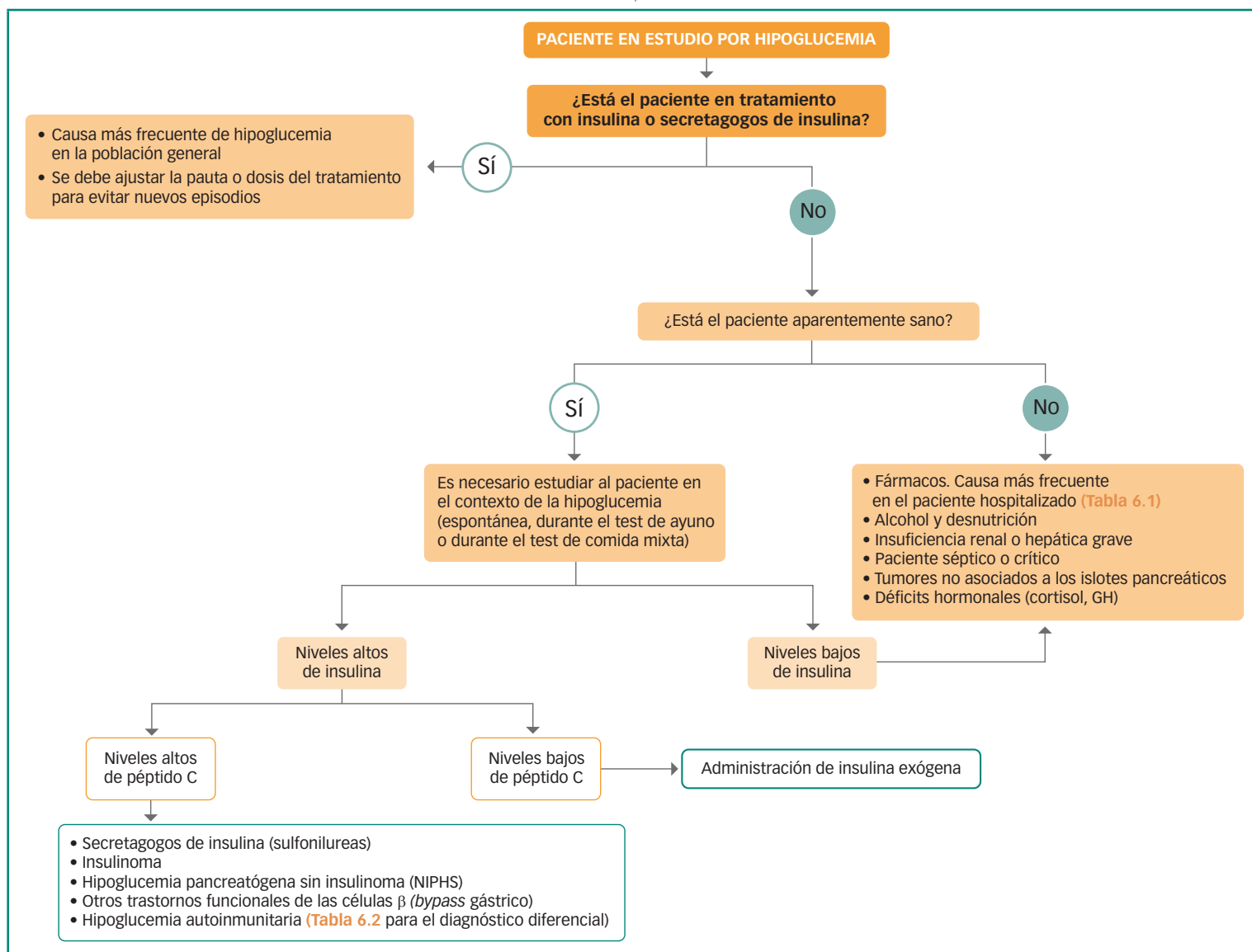
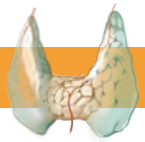


Figura 6.1. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el paciente no diabético.



El **diagnóstico diferencial** de la hipoglucemia en el paciente no diabético con enfermedad de base incluye las siguientes causas:

- Los **fármacos** constituyen la causa más frecuente de hipoglucemia en el paciente no diabético hospitalizado. Fuera de los fármacos para la diabetes, los más relacionados con la hipoglucemia son quinolona, pentamida (tiene una fase inicial de hipoglucemia por destrucción de las células β que se seguirá de diabetes), quinina, β -bloqueantes e IECA.
- El **alcohol** y la glucosa se metabolizan a través de NAD, que es necesaria para la gluconeogénesis hepática. En presencia de alcohol, cuando se agotan las reservas de glucógeno por un ayuno prolongado (persona alcohólica con baja ingesta calórica) se produce hipoglucemia.
- **Insuficiencia renal grave.** Cursa con hipoglucemias por la pérdida de la contribución del riñón a la gluconeogénesis por bloqueo de la gluconeogénesis hepática por toxinas o por disminución del aclaramiento renal de la insulina.

HIPOGLUCEMIA: FÁRMACOS RELACIONADOS

- Antibióticos: ciprofloxacina, gatifloxacina, pentamida, sulfonamidas, cotrimoxazol, levofloxacina, antipalúdicos (quinina, artemisina)
- Antihipertensivos: IECA, ARA-II, β -bloqueantes
- Derivados hormonales: glucagón (durante endoscopia), somatostatina, IGF-1, mifepristona
- Otros: indometacina, dextropropoxifeno, litio, heparina, mercaptopurina, AAS

Tabla 6.1. Fármacos relacionados con el desarrollo de hipoglucemia a excepción de antidiabéticos orales/insulina y alcohol.

- Hipoglucemia de la **hepatopatía grave.** Se debe a la disminución de la gluconeogénesis hepática y de la reserva hepática de glucógeno.
- La **sepsis** es una causa relativamente frecuente de hipoglucemia por utilización de glucosa por las citocinas y la inhibición de la gluconeogénesis.
- **Hipoglucemia relacionada con tumores no asociados a los islotes pancreáticos (Síndrome de Doege-Potter).** Síndrome paraneoplásico caracterizado por hipoglucemia por tumor fibroso solitario de origen mesenquimal de localización habitualmente pleural (también retroperitoneal, hepático, pélvico...). Suele aparecer entre la sexta y séptima década de la vida y estar causado por un exceso de producción de IGF-2 (factor similar a insulina) incompletamente procesado. En estos casos, las concentraciones plasmáticas de insulina están adecuadamente suprimidas en presencia de hipoglucemia ▶ **MIR 19-20, 102.**
- **Déficits hormonales.** Déficit de cortisol y de GH.

El **diagnóstico diferencial** de la hipoglucemia en el paciente no diabético aparentemente sano incluye los siguientes **trastornos**:

- **Insulinoma:** véase el subapartado 6.2.
- **Trastornos funcionales de la célula β :**
 - **Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia o hiperinsulinismo familiar.** Trastorno genético en el que existe una hipertrofia e hiperplasia congénita de las células de los islotes pancreáticos.
 - **Hipoglucemia pancreatogénica sin insulinoma (NIPHS).** Hipertrofia (con o sin hiperplasia de las células de los islotes). Se diagnostica en adultos. Característicamente provoca hipoglucemia posprandial con sintomatología neuroglucopénica. Las pruebas de localización de insulinoma son negativas y el tratamiento de elección es la pancreatometomía distal, aunque en algunos casos leves se realiza manejo farmacológico (inhibidores de las glucosidasas, diazósido o análogos de la somatostatina).
 - **Hipoglucemia tras cirugía de bypass gástrico en Y de Roux.** Típicamente produce hipoglucemias posprandiales que suelen controlarse con medidas dietéticas.
- **Hipoglucemia autoinmunitaria:**
 - **Anticuerpos contra la insulina.** Cursa con hipoglucemia en el período posprandial tardío, en el que la insulina segregada en respuesta a una comida unida a estos anticuerpos se disocia de los mismos de manera aleatoria produciendo, hipoglucemia con hiperinsulinemia. Es más frecuente en la población asiática y suele responder al tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores.
 - **Anticuerpos estimulantes del receptor de insulina.** Descrito en mujeres de origen afroamericano con otras enfermedades autoinmunitarias.

En el **paciente aparentemente sano** el diagnóstico bioquímico diferencial se establece con la determinación, en presencia de hipoglucemia, de insulina, péptido C, proinsulina, β -hidroxibutirato, fármacos secretagogos en sangre u orina (sulfonilureas y meglitinidas), y respuesta de la glucosa tras la administración de glucagón intravenoso.

Si no se produce hipoglucemia espontánea, la provocación de la misma se realizará con:

- **Test de ayuno de 72 horas** (si el paciente refiere hipoglucemias en ayuno).
- **Test de comida mixta** (si el paciente refiere hipoglucemias posprandiales).

	GLUCOSA PLASMÁTICA (mg/dL)	INSULINA	PÉPTIDO C	PROINSULINA	β -OH BUTIRATO	GLUCOSA TRAS GLUCAGÓN	HIPOGLUCEMIANTE ORAL EN SANGRE U ORINA	ANTICUERPOS ANTIINSULINA
Insulina exógena	< 55	↑↑	↓	↓	↓	↑	No	No/Sí
Insulinoma ¹	< 55	↑	↑	↑	↓	↑	No	No/Sí
Hipoglucemiante oral	< 55	↑	↑	↑	↓	↑	Sí	No
Autoinmunitaria	< 55	↑↑	↑↑	↑↑	↓	↑	No	Sí
IGF-2 ²	< 55	↓	↓	↓	↓	↑	No	No

¹ Igual perfil bioquímico en el síndrome de hipoglucemia pancreatogénica sin insulinoma y en el hiperinsulinismo endógeno asociado a bypass gástrico.

² Incremento de pro-IGF-2, IGF-2 y ratio IGF-2/IGF-1.

Tabla 6.2. Diagnóstico bioquímico diferencial de la hipoglucemia.

La interpretación de los resultados es la misma independientemente de que la hipoglucemia haya sido espontánea, durante el test de ayuno o durante el test de comida mixta.

La interpretación de los análisis bioquímicos se puede resumir así:

- **Insulina.** Un valor de insulina elevado cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa son bajas indican un exceso de insulina (hipoglucemia con hiperinsulinismo), que puede ser endógena (insulinoma o sulfonilureas principalmente) o exógena (administración de insulina).
- **Proinsulina y péptido C.** Un valor elevado orientará la presencia de hipoglucemia con hiperinsulinismo endógeno (insulinoma o sulfonilureas principalmente).
- **B-hidroxibutirato.** Es uno de los cuerpos cetónicos. Debido al efecto anticetogénico de la insulina, los pacientes con insulinoma tendrán concentraciones bajas durante la hipoglucemia.
- **Respuesta de la glucosa al estímulo con glucagón.** La insulina inhibe la glucogenólisis, por lo que los pacientes con hiperinsulinismo mantienen unas reservas adecuadas de glucógeno hepático que pueden movilizarse tras el estímulo con glucagón.

Recomenda

- La insulina y las sulfonilureas constituyen la causa más frecuente de hipoglucemia.
- Los pacientes con hipoglucemia que no utilizan insulina ni sulfonilureas pueden dividirse en aparentemente sanos (diagnóstico diferencial con insulinoma, alteraciones funcionales de las células β , hipoglucemias de origen autoinmunitario y uso no reconocido de insulina o sulfonilureas) o portadores de una enfermedad que puede justificar la hipoglucemia (enfermedades hepática o renal graves, paciente crítico o déficit de cortisol y/o GH, entre otras).

Tratamiento

El tratamiento de la hipoglucemia en el momento agudo se basa en la administración de glucosa por vía oral (si el paciente está consciente) o por vía intravenosa (si existe pérdida de conocimiento).

El tratamiento específico depende de la etiología.

6.2. Insulinoma

Epidemiología

El insulinoma es un tumor poco frecuente, con una incidencia de 4 casos por millón de habitantes/año. Aparece típicamente en edades medias y afecta de igual manera a hombres y mujeres.

Casi todos los insulinomas son pancreáticos y de pequeño tamaño (1-2 cm), siendo los tumores de localización extrapancreática excepcionales. Menos de un 10% son malignos, son múltiples o están asociados a MEN-1, en cuyo caso suelen ser multifocales.

El diagnóstico de malignidad en el insulinoma se basa en los siguientes criterios: presencia de metástasis a distancia, afectación ganglionar o invasión local de estructuras vecinas ► **MIR 12-13, 49.**

Recomenda

- El insulinoma es el tumor endocrinopancreático funcionante más frecuente. En menos del 10% de los casos es maligno o se asocia a MEN tipo 1, en cuyo caso puede ser multifocal.

Clínica y diagnóstico

La presentación clásica del insulinoma consiste en hipoglucemia, en la mayoría de los casos de ayuno, aunque también se puede presentar con hipoglucemia de ayuno y posprandial (solo excepcionalmente produce hipoglucemia posprandial aislada).

Es característico el aumento de peso por efecto anabólico de la insulina y por la mayor ingesta para combatir la hipoglucemia. Algunos pacientes pueden ser etiquetados con trastornos psiquiátricos o neurológicos antes de llegar al diagnóstico.

El diagnóstico bioquímico se realiza demostrando la presencia de hipoglucemia (espontánea, durante el test de ayuno o en el test de comida mixta), que se acompaña de unos niveles altos o normales (inadecuadamente al estar en hipoglucemia) de insulina plasmática, niveles altos de péptido C y proinsulina y ausencia de sulfonilureas y meglitinidas en sangre u orina (**Tabla 6.2**).

Recomenda

- El diagnóstico bioquímico del insulinoma se establece con unos niveles de insulina y péptido C plasmático elevados en presencia de hipoglucemia y con pruebas de detección de secretagogos y meglitinidas negativos en sangre u orina.

Diagnóstico de localización

Una vez que se tiene la confirmación bioquímica de hiperinsulinismo endógeno durante la hipoglucemia, y descartadas otras causas, se procede al diagnóstico de localización. Para ello se utilizan las siguientes pruebas diagnósticas (**Figura 6.2**):

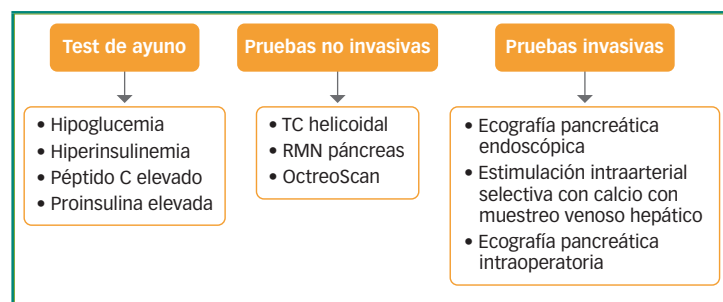
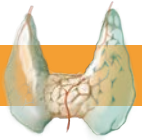


Figura 6.2. Pruebas diagnósticas en el insulinoma.



- **TC abdominal de alta resolución.** Es una técnica de imagen de primera elección y detecta entre el 70-80% de los insulinomas, si bien, como los insulinomas pueden ser muy pequeños (< 1 cm), la ausencia de resultados en las técnicas de imagen no descarta su presencia.
- **RMN abdominal.** Detecta aproximadamente el 85% de los insulinomas. Es útil para detectar metástasis hepáticas.
- **Gammagrafía con pentetreotida-In (OctreoScan).** Es positiva aproximadamente en el 50% de los insulinomas. Es útil en el diagnóstico de metástasis y de tumores multicéntricos, y también en el seguimiento posquirúrgico.
- **Ecografía pancreática endoscópica.** Aunque se trata de una técnica invasiva, permite la realización de una PAAF diagnóstica de la lesión pancreática, y en centros experimentados proporciona una sensibilidad del 90% en la localización del insulinoma.
- **Muestreo venoso hepático tras estimulación intraarterial selectiva con calcio.** Pese a ser también una técnica invasiva, permite localizar el insulinoma en aquellos pacientes en los que se ha realizado otras técnicas de imagen que han resultado no concluyentes o negativas. También sería el procedimiento para diferenciar el insulinoma de la hipoglucemia pancreatogénica sin insulinoma.
Para ello se infunde gluconato cálcico en las arterias gastroduodenal, esplénica y mesentérica superior (dan vascularización a partes diferentes del páncreas), al tiempo que se determina insulina a nivel de la vena hepática derecha.
La perfusión de calcio estimula la liberación de insulina de manera local en el insulinoma (indicando su localización) y de manera generalizada en el NIPHS.
- **Ecografía pancreática intraoperatoria.** Detecta prácticamente el 100% de los insulinomas no localizados previamente, además de permitir identificar de forma precisa si la tumoración es múltiple (**Figura 6.3**).

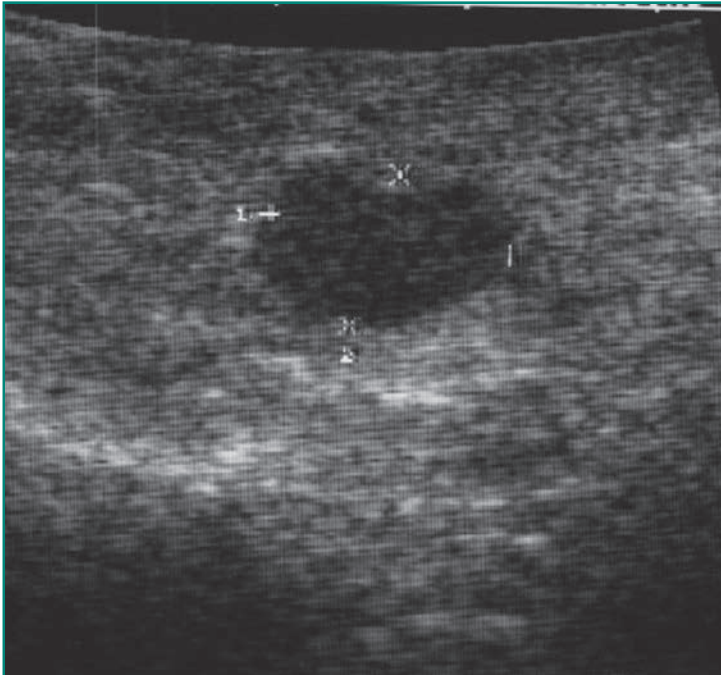


Figura 6.3. Paciente de 56 años con clínica de hipoglucemias de ayuno de un año de evolución y diagnóstico bioquímico de hiperinsulinismo endógeno, en el que no se objetivó en pruebas de imagen no invasivas (TC, RMN, OctreoScan) lesión pancreática y que es sometido a intervención quirúrgica, objetivándose en ecografía intraoperatoria lesión hipodensa de 3,6 mm en cola pancreática con diagnóstico histológico final de insulinoma.

■ Tratamiento

Tratamiento médico

Cuando existe hipoglucemia con disminución del nivel de consciencia, es necesario administrar glucosa intravenosa. Para mantener la glucosa dentro de límites normales antes de la operación, se puede utilizar **el diazóxido** y los **análogos de somatostatina** (octreotida y lanreotida), que inhiben la secreción de insulina por parte de las células β -pancreáticas.

Si hay metástasis o si el tumor es irresecable, el tratamiento a largo plazo que se prefiere es diazóxido.

La quimioterapia de elección cuando existen metástasis es **estreptozotocina más doxorrubicina** (con limitaciones importantes por efectos secundarios y dudas de su eficacia).

Everolimus y **sunitinib** tienen indicación para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen pancreático no resecables o metastásicos bien o moderadamente diferenciados que se encuentran en progresión.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de elección depende de la localización, la uninodularidad o multinodularidad y la naturaleza del tumor:

- Aquellos situados en la cabeza pancreática se tratan mediante enucleación, reservando la pancreaticoduodenectomía para aquellas lesiones de gran tamaño o ante sospecha de malignidad.
- En aquellos de localización en cola pancreática, se suele realizar una pancreatectomía distal.
- Para pacientes con múltiples insulinomas (típicamente en contexto de MEN-1) se suele hacer resección de los tumores de la cabeza del páncreas, seguido de pancreatectomía distal subtotal.
- En pacientes sin localización tumoral o en aquellos no candidatos a cirugía, se prefiere la utilización de diazóxido o análogos de somatostatina para el control de la hipoglucemia.

Casos clínicos

Mujer de 64 años que es traída al servicio de Urgencias del hospital en una ambulancia de emergencias avisada por su marido que refiere que la ha encontrado esta mañana muy somnolienta y con un lenguaje incoherente. El personal sanitario del servicio de emergencia se encuentra a la paciente sudorosa, con muy bajo nivel de consciencia, escasa respuesta a estímulos verbales, aunque mantiene respuesta a estímulos dolorosos. La familia de la paciente no refiere antecedentes médicos de interés salvo hipertensión arterial en tratamiento con un diurético tiazídico, aunque sí comentan que la paciente ha presentado varios episodios en los últimos meses de sudoración y sensación de mareo al despertar y a media mañana que cedían con la ingesta de alimentos.

Se obtiene una glucemia capilar con unas cifras de 34 mg/dL, procediéndose a la administración de glucosa a través de una vía intravenosa. Transcurridos 10 minutos la paciente recobra un estado normal de consciencia, manteniéndose aporte de suero glucosado i.v., se le administran hidratos de carbono por vía oral, y es trasladada al hospital. A su llegada presenta una glucemia venosa de 95 mg/dL sin otras alteraciones analíticas, una exploración física absolutamente normal y el único dato añadido a lo ya expuesto es que refiere ganancia de aproximadamente 5 kg en los últimos 3 meses que achaca a comidas frecuentes que realiza para evitar los síntomas referidos que relaciona con los períodos de ayuno. ¿Cuál sería la orientación diagnóstica inicial y qué exploraciones complementarias deben realizarse para confirmar este juicio clínico?

- 1) Lo más probable es que la paciente presente una insuficiencia suprarrenal primaria y se debe realizar una prueba de estímulo con ACTH.
- 2) Lo más probable es que la paciente presente un déficit de hormona de crecimiento y se debe realizar una hipoglucemia insulínica.
- 3) Lo más probable es que la paciente presente un hiperinsulinismo endógeno, y dentro de este un insulinoma, y se deben obtener niveles de insulina y péptido C en hipoglucemia espontánea o tras test de ayuno, descartando la ingesta de secretagogos de insulina.
- 4) Lo más probable es que la paciente presente una neoplasia retroperitoneal y se deben determinar las concentraciones de IGF-II.

RC: 3

Se realiza prueba de ayuno prolongada presentando la paciente del caso anterior a las 18 horas de ayuno un episodio clínicamente compatible con hipoglucemia, con una glucemia venosa de 40 mg/dL, con una insulina y péptido C inapropiadamente elevados, niveles bajos de β -hidroxibutirato y un incremento de la glucemia plasmática tras la administración de glucagón. Se determinan, asimismo, niveles urinarios de sulfonilureas y metiglinidas que resultan negativos. Confirmado bioquímicamente el hiperinsulinismo endógeno, ¿cuál sería la prueba de imagen de elección para la localización del posible insulinoma?

- 1) TC toracoabdominal.
- 2) OctreoScan.
- 3) Arteriografía abdominal.
- 4) TC abdominal.

RC: 4

Se realiza una TC abdominal en la que se objetiva un nódulo en cabeza de páncreas de 2 cm de diámetro sin otros hallazgos patológicos. ¿Cuál sería el proceder terapéutico más adecuado?

- 1) Iniciar un tratamiento con diazóxido, y si la paciente presenta buena respuesta, mantener el mismo sin intervenir, dada la importante morbimortalidad de la cirugía.
- 2) Empezar un tratamiento crónico con análogos de somatostatina que han demostrado ser superiores a la intervención quirúrgica.
- 3) Practicar una pancreatctomía total.
- 4) Efectuar la enucleación de la lesión localizada en la cabeza pancreática.

RC: 4



Dislipemia, obesidad y desnutrición

Orientación MIR

Es un tema de gran importancia en el MIR, con un número creciente de preguntas en los últimos años. De manera general, el tema más importante es el de dislipemia: los tipos de dislipemia, los tratamientos y los objetivos de control constituyen el grueso de las preguntas en los últimos años.

El cribado y el diagnóstico de la desnutrición, la definición de síndrome metabólico y el soporte nutricional son temas de importancia notable. Por último, también destaca la morbilidad asociada a la obesidad y los fármacos de reciente aparición para su tratamiento.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 175-CD; MIR 23-24, 176; MIR 23-24, 178; MIR 23-24, 206; MIR 23-24, 207
- ▶ MIR 22-23, 6; MIR 22-23, 26; MIR 22-23, 161; MIR 22-23, 179
- ▶ MIR 21-22, 191; MIR 21-22; 196
- ▶ MIR 20-21; 140
- ▶ MIR 19-20, 83
- ▶ MIR 18-19, 47; MIR 18-19, 89; MIR 18-19, 92
- ▶ MIR 17-18, 94
- ▶ MIR 16-17, 89
- ▶ MIR 15-16, 41; MIR 15-16, 87
- ▶ MIR 13-14, 95; MIR 13-14, 166; MIR 13-14, 230
- ▶ MIR 12-13, 60; MIR 12-13, 61; MIR 12-13, 64; MIR 12-13, 65; MIR 12-13, 230

Conceptos clave

- ⊙ Ante cualquier dislipidemia, siempre se debe considerar la posibilidad de que sea secundaria (a obesidad, mal control de la diabetes, hipotiroidismo, alcoholismo), en cuyo caso, siempre se iniciará el tratamiento intentando corregir la causa (pérdida de peso, control de diabetes, tratamiento del hipotiroidismo, abstinencia alcohólica).
- ⊙ Es fundamental revisar los objetivos de control de la dislipidemia según el riesgo cardiovascular.
- ⊙ La morbilidad asociada a la obesidad viene determinada por la mayor asociación de DM, HTA, dislipidemia, enfermedad vascular, problemas respiratorios, osteoarticulares, problemas digestivos y mayor riesgo de determinados tipos de cáncer. En relación con el riesgo cardiovascular, es de gran importancia la distribución de la grasa corporal (implica mayor riesgo el acúmulo de grasa abdominal).
- ⊙ Existen diferentes métodos de cribado validados que permiten detectar de manera precoz a los pacientes en riesgo de desnutrición o con desnutrición ya establecida. Dentro de los parámetros nutricionales, de forma aislada, la pérdida de peso involuntaria constituye el mejor índice para valorar el riesgo de desnutrición.
- ⊙ La albúmina es una proteína plasmática que permite evaluar el estado nutricional, pero que tiene importantes limitaciones: está disminuida en el sangrado, en las patologías hepáticas y en estados inflamatorios en general, por lo que en esas ocasiones pierde su utilidad como marcador nutricional. Su vida media plasmática es de 20 días, de ahí que no permita la evaluación de cambios nutricionales a corto plazo.
- ⊙ En el soporte nutricional, la vía de elección es la oral siempre que sea posible. Si no es así, se optará por la nutrición enteral siempre que sea posible (de elección la infusión gástrica frente a la yeyunal), reservando la nutrición parenteral para los casos en los que el tracto digestivo no sea utilizable.

7.1. Dislipidemias

La **dislipemia** engloba diversos trastornos que incluyen concentraciones anormalmente altas o bajas de lipoproteínas, además de patologías caracterizadas por alteraciones en la composición de estas partículas. Cuando esta alteración es por exceso, se habla de *hiperlipemias*; si es por defecto, de *hipolipidemias*. Son de especial relevancia las hiperlipemias por su relación con el riesgo cardiovascular (RCV).

■ Diagnóstico

El diagnóstico se basa siempre en la comprobación analítica de la alteración lipídica.

En un estudio de dislipemia se deben solicitar **colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, apo B y lipoproteína A**, así como **colesterol no HDL**, sobre todo cuando los triglicéridos están altos.

- El **colesterol no-HDL** incluye al colesterol de las IDL, LDL, VLDL, restos de VLDL, remanentes de quilomicrones y lipoproteína A. Es decir, todas las partículas que llevan apo B y, por lo tanto, son aterogénicas. El colesterol no HDL se correlaciona de manera similar al LDL en el riesgo cardiovascular, y se recomienda calcularlo cuando la concentración de triglicéridos es mayor de 200 mg/dL. Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Colesterol total} - \text{cHDL} = \text{colesterol no HDL}$$

Es uno de los datos utilizados para el cálculo del riesgo cardiovascular en el SCORE.

- **Apo B.** Es el número de partículas aterogénicas.
- **Lipoproteína A.** Se encuentra en concentraciones muy pequeñas en situaciones fisiológicas. Es muy aterogénica y está compuesta por una partícula de LDL cuya apo B-100 se encuentra unida a una apo A. El nivel de lipoproteína A está determinado genéticamente por el gen LPA y sus niveles son muy estables a lo largo de la vida. Induce aterogénesis por tres vías: aterosclerótica, inflamatoria y antifibrinolítica. Se recomienda considerar medir la lipoproteína A al menos una vez en la edad adulta para identificar aquellos con niveles muy altos; también en los que tienen antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (ECV) precoz y para reclasificar sujetos con riesgo cardiovascular entre moderado y alto ▶ MIR 23-24, 176.

■ Clasificación

Se pueden clasificar las dislipidemias desde un punto de vista fenotípico o etiológico.

- Desde un **punto de vista fenotípico** se clasifican en función de la alteración lipídica predominante: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o hiperlipidemia mixta. Existe una **clasificación según el fenotipo** de las dislipemias que se resume en la **Tabla 7.1**.
- Desde un **punto de vista etiopatogénico**, las dislipidemias se clasifican en:
 - **Secundarias.** Representan una manifestación clínica de distintas enfermedades, situaciones clínicas o fármacos. Hay que descartarlas siempre antes de pensar en dislipemias primarias.
 - **Primarias.** En ellas no existe una causa secundaria que la justifique y pueden ser de causa genética (monogénicas, oligogénicas o poligénicas) o esporádicas (sin causa genética ni origen secundario aparente).

FENOTIPOS	LIPOPROTEÍNA ELEVADA	COLESTEROL (mg/dL; mmol/L)	TRIGLICÉRIDOS (mg/dL; mmol/L)
I	Quilomicrones	Normal	Muy elevados (> 1.000)
IIa	LDL	Elevado (> 300)	Normales
IIb	LDL y VLDL	Elevado	Elevados
III	IDL	Elevado	Elevados (300-500)
IV	VLDL	Normal	Elevados (200-1000)
V	Quilomicrones y VLDL	Normal	Muy elevados (> 1 000)

IDL: lipoproteína de densidad intermedia; LDL: lipoproteína de baja densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

Fuente: Clasificación fenotípica de las hiperlipemias (Organización Mundial de la Salud, OMS).

Tabla 7.1. Clasificación de las dislipemias de Frederickson.

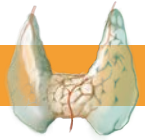
Dislipidemias secundarias

Las **dislipidemias secundarias** son aquellas que aparecen asociadas a otras enfermedades, situaciones clínicas o fármacos. Siempre deben descartarse cuando se evalúa a un paciente con dislipidemia. Algunas de las más características se recogen en la **Tabla 7.2**.

HIPERCOLESTEROLEMIA	HIPERTRIGLICERIDEMIA
• Anorexia nerviosa • Colestasis • Hipotiroidismo primario • Síndrome nefrótico • Embarazo (3.º T) • Otros: hepatocarcinoma, porfiria aguda intermitente • Fármacos: ciclosporina, inhibidores de la proteasa, progestágenos, tiazidas, corticoides	• Alcohol • Hiperglucemia. Lipodistrofias • Obesidad. Síndrome metabólico • Enfermedad renal (proteinuria, uremia, glomerulonefritis) • Acromegalia. Síndrome de Cushing • Otros: Hepatitis aguda, sepsis, quemaduras, gammapatías monoclonales y linfomas, Lupus eritematoso sistémico, SIDA • Fármacos: corticoides, antipsicóticos de segunda generación (olanzapina y clozapina), betabloqueantes, estrógenos, isotretinoína, tamoxifeno, tiazidas, inhibidores de proteasa

Tabla 7.2. Principales dislipemias secundarias ▶ MIR 23-24, 178; MIR 22-23, 26; MIR 22-23, 179; MIR 21-22, 196; MIR 12-13, 230.

- La **dislipemia secundaria** más frecuente es la **asociada a la DM tipo 2**, donde el patrón más común de dislipidemia es la hipertrigliceridemia (por exceso de producción de VLDL), con descenso del colesterol HDL y con aparición de partículas LDL pequeñas y densas, más susceptibles a la oxidación y a la glucosilación y, por tanto, más aterogénicas. En la **DM tipo 1**, bien controlada (con insulina), los niveles plasmáticos de lípidos son similares a los de la población general. La prioridad en el tratamiento de la dislipidemia diabética es el control adecuado de los niveles de LDL.
- La **dislipemia aterogénica** es la alteración más frecuente en la enfermedad coronaria. Se caracteriza por un aumento moderado de LDL, con partículas pequeñas y densas, aumento de triglicéridos y apo B y disminución de HDL. Fisiopatológicamente se debe a la resistencia a la insulina que aumenta los ácidos grasos libres que, a su vez, generan elevación de triglicéridos y apo B. Se asocia a diabetes tipo 2, obesidad central, síndrome metabólico, IRC y síndrome del ovario poliquístico. Las partículas son más aterogénicas cuanto más pequeñas.



Recomenda

- Ante una dislipidemia secundaria, se debe actuar, en primer lugar, resolviendo la causa desencadenante (abandono del hábito enólico, pérdida de peso, tratamiento del hipotiroidismo).

Dislipidemias primarias

Clasificamos las dislipidemias primarias según la elevación: del LDL, de la lipoproteína a, del HDL, de los triglicéridos, o mixta.

● Dislipidemias primarias con elevación del LDL

Las dislipidemias primarias con elevación del LDL pueden ser hipercolesterolemia familiar y la hipercolesterolemia poligénica.

A. Hipercolesterolemia familiar

Es una enfermedad autosómica dominante debida a mutaciones del gen del receptor de las LDL (o apo B100/E), en la apo B100 o PCSK9. Más del 90% de casos se producen por mutación nula o defectuosa en el receptor de LDL. Se transmite mediante herencia autosómica dominante con penetrancia cercana al 100%. Es la dislipidemia monogénica más frecuente (su forma heterocigota afecta a 1/500 personas) ▶ MIR 20-21, 140.

Bioquímicamente es una **hipercolesterolemia pura**: aumenta el colesterol total, el LDL y la apo B. En las formas heterocigotas, el LDL está entre 190-500 mg/dL y en las homocigotas, de 500-1.000 mg/dL.

Las concentraciones de colesterol HDL y triglicéridos suelen ser normales.

Los adultos con hipercolesterolemia familiar **heterocigota** suelen estar asintomáticos hasta que presentan un accidente vascular coronario (50% de probabilidad antes de los 60 años en varones y mayor prevalencia en mujeres respecto a la población general) o se diagnostican de forma casual tras una analítica. Pueden no presentar las lesiones cutáneas típicas (xantelasmas, xantomas tuberosos y tendinosos), y si las presentan, aparecen en mayores de 40 años.

La hipercolesterolemia familiar **homocigota** tiene un espectro clínico más grave, con concentraciones de colesterol total mayores de 500 mg/dL (pueden alcanzar 1.000 mg/dL) desde la infancia, y desarrollo de cardiopatía isquémica incluso antes de los 10 años. Presentan xantomas tendinosos o cutáneos desde la infancia y desarrollan estenosis aórtica precoz.

El diagnóstico es genético (aunque entre el 20% y el 40% tienen estudio genético negativo) y clínico. No son excluyentes, es decir, un diagnóstico clínico no se invalida por un estudio genético negativo, y a la inversa.

El diagnóstico clínico se realiza por los *scores* de Simon Broome, MEDPED o DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*) (Tabla 7.3). El más utilizado es el DLCN (Tabla 7.4).

En el cribado en cascada familiar se debe hacer estudio genético a los familiares de primer grado (sin cribar con escalas de puntuación).

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO (UNO DE LOS DOS CRITERIOS)

Concentraciones de colesterol total en adulto ≥ 290 (o LDL ≥ 190) mg/dL o en niños/adolescentes ≥ 260 (o LDL ≥ 155) mg/dL + xantomas tendinosos o evidencia de estos en un familiar de 1.º grado
Estudio genético positivo

DIAGNÓSTICO PROBABLE

Concentraciones de colesterol como las referidas arriba más uno de los dos siguientes:

- Historia familiar de IAM en un familiar de 1.º grado < 60 años o 2.º grado < 50 años
- Historia familiar de hipercolesterolemia: CT ≥ 290 mg/dL en familiar adulto de 1.º o 2.º grado

Tabla 7.3. Criterios diagnósticos de Simon Broome para hipercolesterolemia familiar ▶ MIR 12-13, 230.

HISTORIA FAMILIAR	PUNTOS
Familiar de 1.º grado con enfermedad coronaria o vascular prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años) y/o Familiar de 1.º grado con niveles de c-LDL > 210 mg/dL	1
Familiar de 1.º grado con xantomas tendinosos y/o arco corneal < 45 años y/o Familiar < 18 años con c-LDL 150 mg/dL	2
ANTECEDENTES PERSONALES	
Paciente con enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	2
Paciente con enfermedad cerebrovascular o arterial periférica prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	1
EXAMEN FÍSICO	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal < 45 años	4
ANÁLISIS DE LABORATORIO CON TRIGLICÉRIDOS NORMALES	
C-LDL ≥ 330 mg/dL	8
C-LDL 250-329 mg/dL	5
C-LDL 190-249 mg/dL	3
C-LDL 155-189 mg/dL	1
ANÁLISIS GENÉTICO	
Mutación funcional en el gen del receptor de LDL	8

Tabla 7.4. SCORE DLCN para diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar dominante.

B. Hipercolesterolemia poligénica

Constituye la hipercolesterolemia primaria más frecuente (80% de los casos de hipercolesterolemia), y en ella influyen factores genéticos y ambientales.

Se diferencia de la hipercolesterolemia familiar en varios aspectos: el colesterol total no suele ser muy superior a los 300 mg/dL (en ocasiones, asocian HDL bajo), no afecta a más de un 10% de los familiares de primer grado y no aparecen xantomas tendinosos ▶ MIR 21-22, 191.

● Dislipemia primaria con elevación de la lipoproteína (A)

La lipoproteína A es la principal transportadora de fosfolípidos oxidados. Induce aterogénesis por tres vías: ateroesclerótica, inflamatoria y antifibrinolítica. Se asocia a un aumento del RCV y calcificaciones vasculares: calcificación valvular aórtica y estenosis aórtica precoz.

El riesgo de eventos cardiovasculares aumenta con lipoproteína a ≥ 30 mg/dL en pacientes que no toman estatinas, o ≥ 50 mg/dL en los que sí las toman. Niveles mayores de 180 mg/dL equivalen a una hipercolesterolemia familiar en RCV.

El objetivo del tratamiento es mantener los niveles de lipoproteína A por debajo de 50 mg/dL. Las estatinas y la ezetimiba no modifican sus niveles. Los IPCSK 9 la disminuyen un 25%. La aféresis consigue un descenso de un 45-75% en cada sesión.

● Dislipemia primaria con elevación del HDL

La **hiper- α -lipoproteinemia familiar** es una entidad caracterizada por un aumento de los niveles de colesterol HDL (por encima del percentil 90 de la población general).

Estos pacientes no presentan una manifestación clínica característica e incluso presentan una reducción del riesgo cardiovascular y mayor longevidad.

● Dislipemias primarias con elevación de los triglicéridos

Las dislipemias primarias con elevación de triglicéridos pueden ser de dos tipos, como veremos a continuación.

- La **hipertrigliceridemia familiar** parece ser transmitida como un trastorno autosómico dominante, pero no se ha identificado la mutación o mutaciones responsables. En la mayoría de los casos se produce un aumento en la síntesis hepática de triglicéridos y una disminución del catabolismo de las VLDL.

La enfermedad es asintomática y se detecta por el hallazgo de hipertrigliceridemia entre 200 mg/dL y 500 mg/dL en el paciente y en sus familiares de primer grado.

En todos los pacientes hay que descartar causas secundarias de hipertrigliceridemia. Se produce un aumento del riesgo cardiovascular fundamentalmente por la disminución de HDLc.

- La **hipertrigliceridemia monogénica o síndrome de hiperquilomicronemia familiar** se origina por mutaciones inactivadoras en genes que regulan el catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos: lipoprotein lipasa (LPL), Apo A-V y Apo C2.

Se transmite mediante herencia autosómica recesiva. Su prevalencia es de 1 por cada millón habitantes.

Bioquímicamente se caracteriza por cifras de triglicéridos > 880 mg/dL en la infancia y adolescencia, lo que les produce un plasma característicamente lechoso.

Clínicamente se manifiesta con dolor abdominal, pancreatitis lipémica, xantomas eruptivos evanescentes (desaparecen cuando disminuyen los triglicéridos), hepatoesplenomegalia y lipemia retinal.

● Dislipemias mixtas primarias

Las **dislipemias mixtas primarias** pueden ser de dos tipos: hiperlipemia familiar combinada o disbetalipoproteinemia.

A. Hiperlipemia familiar combinada

Es la dislipidemia primaria más frecuente (1-2% de la población general)

► MIR 18-19, 89.

Se desconoce el trastorno de base, pero se ha descrito que pueden presentar polimorfismos de la lipoproteína lipasa y del grupo de genes formado por las apolipoproteínas A-I, C-III y A-IV.

La transmisión es autosómica dominante. Se caracteriza por el aumento de la síntesis de apo B y VLDL y la disminución de su aclaramiento.

Bioquímicamente se caracteriza por la elevación moderada del colesterol (colesterol total entre 240 y 320 mg/dL con apo B > 120 mg/dL y LDL pequeñas y densas), hipertrigliceridemia o ambas, así como el descenso de colesterol HDL (< 40 mg/dL).

Presenta variabilidad intra e interindividual, es decir, el fenotipo es diferente en los miembros de una misma familia e, incluso, cambia en el mismo individuo a lo largo del tiempo.

Se expresa a partir de la segunda década de la vida. Pueden tener resistencia a la insulina y síndrome metabólico asociado. Asimismo, pueden tener arco corneal y xantelasmas, pero no xantomas tendinosos.

Para su diagnóstico se deben descartar primero causas secundarias: DM mal controlada, IMC > 35 kg/m², consumo excesivo de alcohol e hipotiroidismo. Una vez descartadas, los criterios diagnósticos más empleados consisten en: **apo B100 > 120 mg/dL + triglicéridos > 200 mg/dL y/o LDL > 160 mg/dL + afectación en dos familiares de primer grado o ECV en familiar de primer grado.**

Son criterios de exclusión: xantomas (en el paciente o familiares), hipercolesterolemia en niños de la familia, LDL > 300 mg/dL en familiares de primer grado.

Estos pacientes se encuentran en riesgo elevado de desarrollar aterosclerosis y DM tipo 2.

La cardiopatía isquémica es frecuente (en la cuarta década en varones y en la quinta en mujeres), de hecho, el 20% de los pacientes con cardiopatía isquémica antes de los 60 años presenta esta dislipemia.

B. Disbetalipoproteinemia

Es un enfermedad debida a herencia autosómica recesiva con mutación en la apo E (solo un 10% se heredan de forma autosómica dominante). Se produce acúmulo de remanente de quilomicrones por alteración en su eliminación al disminuir la unión de apo E al receptor hepático.

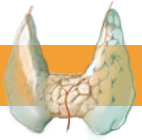
Fenotípicamente es un tipo III de Frederickson: colesterol total, triglicéridos, VLDL, IDL y remanentes de quilomicrones aumentados.

Su inicio se produce en adultos, antes en varones que en mujeres.

Se caracteriza por ECV prematura en el 50% de afectos, arteriopatía periférica, pancreatitis, xantelasmas y xantomas de diferentes clases (fundamentalmente en codos).

Las estrías palmares son patognomónicas y se observan en el 64% de casos. Los xantomas se localizan característicamente en los codos.

Se asocia a DM en el 20% de casos y a hiperuricemia en el 40% (Tabla 7.5).



PATRÓN LIPÍDICO	ENFERMEDAD	GENÉTICA	FISIOPATOLOGÍA	CLÍNICA	TRATAMIENTO
↑ Colesterol	Hipercolesterolemia familiar monogénica	Receptor LDL (AD, más de 900 mutaciones descritas; formas homocigota y heterocigota)	Falta de aclaramiento de LDL a nivel hepático	↑↑ RCV especialmente homocigota (enfermedad coronaria y estenosis aórtica) Xantomas tendinosos y tuberosos Xantelasmas del arco corneal	Dieta, estatinas a dosis altas, ezetimiba, ácido bempedoico, inhibidores de PCSK9 ► MIR 22-23, 6 Formas homocigotas: aféresis de LDL y trasplante hepático
	Otras formas de hipercolesterolemia familiar	Apo B100 (AD) PCSK9 (mutación activadora; AD) ARH (AR)	Falta de aclaramiento de LDL a nivel hepático	Similar o intermedia entre las formas homocigotas y heterocigotas de la HCF	Similar a la anterior, dependiendo de la gravedad de la hipercolesterolemia
	Hipercolesterolemia poligénica	Múltiples anomalías poligénicas en el metabolismo de LDL	Predisposición más factores ambientales	↑ moderado RCV Forma más frecuente de hipercolesterolemia primaria No xantomas	Dieta, estatinas de potencia variable, ezetimibe Valorar ácido bempedoico e IPCSK9 si ECV asociada
↑ Colesterol + triglicéridos	Hiperlipidemia familiar combinada (HFC)	Oligogénica con penetrancia variable	↑ producción apo B y VLDL ↓ aclaramiento TG Alteración LPL	Dislipidemia primaria más frecuente (prevalencia 1-2/100) Aumento de LDL y/o TG Asocian síndrome metabólico	Dieta, estatinas, ácidos grasos Ω-3, fibratos
	Dis-β-lipoproteinemia familiar	AR (lo más frecuente con homocigosis para la variante alélica apo E2) Variante AD poco frecuente	↓ aclaramiento VLDL ↑ quilomicrones	Enfermedad cardiovascular prematura Xantomas tuberosos y palmares estriados (característicos de esta entidad)	El objetivo es disminuir el colesterol no HDL y se fundamenta en dieta hipocalórica, con pocos carbohidratos (especialmente azúcares simples) y sin alcohol Pueden precisar estatinas, ácidos grasos Ω-3, fibratos.
↑ Triglicéridos	Quilomicronemia familiar	Defecto LPL (AR) Defecto Apo C-II (AR)	↑ quilomicrones (sobre todo) y VLDL	Xantomas eruptivos Hepatoesplenomegalia Plasma lechoso TG > 1.000 mg/dL síndrome de hiperquilomicronemia y riesgo pancreatitis	Dieta sin grasas (menos del 15% del valor calórico total), suplementos de MCT y vitaminas liposolubles Volanesorsén (oligonucleótido antisentido contra apo C-III), terapia génica, plasmaféresis en el tratamiento agudo de la pancreatitis
	Hipertrigliceridemia familiar	AD Mutaciones inactivantes de LPL	Aumento de VLDL Generalmente, con ↓ HDL y LDL normal o baja	No demostrado aumento de RCV en muchas familias	Dieta, fibratos y ácidos grasos Ω-3

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; HFC: hiperlipidemia familiar combinada.

Tabla 7.5. Dislipidemias familiares.

7.2. Evaluación del riesgo cardiovascular en las dislipidemias

Los **principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV)** son la edad, el sexo, las lipoproteínas que contienen apo B (mayoritariamente LDL), el HTA, el tabaquismo y la DM.

Además de los factores clásicos que influyen en el riesgo cardiovascular, se deben tener en cuenta otros que aumentan el RCV:

- **Factores clínicos:** obesidad, sedentarismo, hígado graso, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (menor de 55 años en hombres y menor de 60 años en mujeres), deprivación social, estrés psicosocial, enfermedad psiquiátrica, enfermedad inflamatoria crónica, fibrilación auricular, hipertrofia de ventrículo izquierdo, síndrome de apnea del sueño y tratamiento del VIH. También influyen la migraña, el cáncer, la preeclampsia y el SOP.
- **Biomarcadores:** niveles altos de apo B, lipoproteína A, triglicéridos, proteína C reactiva, HDL > 90 mg/dL.

- **Lesión de órgano diana:** albuminuria, aterosclerosis femoral o carotídea (valorado por SCORE de calcio coronario mayor de 100, índice tobillo-brazo menor de 0,9 o mayor de 1,4).
En pacientes en los que no es posible hacer score de calcio, hay que valorar la ecografía carotídea (engrosamiento focal del 50% de la pared de un vaso).

De forma análoga, reducen el riesgo cardiovascular la historia familiar de longevidad y HDL elevado (hasta 80-90 mg/dL).

■ Calculadoras de riesgo cardiovascular

Las calculadoras de riesgo cardiovascular se emplean en prevención primaria.

Estiman la probabilidad de evento o muerte cardiovascular a largo plazo en función de diferentes parámetros.

Las más representativas son:

- **Framingham/REGICOR.** Estima el riesgo de evento coronario a 10 años. Incluye sexo, edad, colesterol, tensión arterial, tabaquismo y presencia de diabetes *mellitus*. Está validada para edades entre 35 y 74 años. Se considera riesgo alto si $\geq 20\%$.
- **AHA /ACC.** Estima en riesgo de evento coronario o accidente cerebrovascular a 10 años. Incluye sexo, edad, raza, colesterol total, HDL, tensión arterial o tratamiento antihipertensivo, diabetes *mellitus* y tabaquismo. Incluye edades entre 40 y 79 años. Se considera riesgo bajo si $< 5\%$, *borderline* si 5-7,4%, intermedio si 7,5-19,9% y alto si $\geq 20\%$. No está validada en población europea.
- **SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation).** Evalúa el riesgo de muerte cardiovascular a 10 años, también considera ictus. Incluye sexo, edad, colesterol, tensión arterial sistólica, tabaquismo. Incluye edades entre 40 y 65 años. Se considera riesgo bajo si $< 1\%$, moderado si 1-4,9%, alto si $\geq 5\%$ y muy alto si $\geq 10\%$.

Tanto la guía de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (ESC/EAS, 2019) como la guías europeas de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (ESC, 2021), utilizan el SCORE como calculadora de riesgo cardiovascular.

La diferencia entre ellas es que la guía ESC 2021 publica la calculadora de RCV SCORE 2 y SCORE OP (*old people*).

- **SCORE 2** se caracteriza porque estima el riesgo a 10 años de eventos cardiovasculares fatales y no fatales (infarto agudo de miocardio, ictus) en personas aparentemente sanas de entre 40 y 69 años con FRCV no tratados o que están estables desde hace años. Diferencia entre países de bajo, moderado, alto y muy alto riesgo cardiovascular. España es un país de bajo riesgo (Figura 7.1). Tiene en cuenta el sexo, la edad, el tabaquismo, la tensión arterial sistólica y el colesterol no HDL.
- **SCORE OP** evalúa el riesgo en personas de entre 70 y 89 años (Figura 7.2 y Figura 7.3).

Estas tablas de riesgo no se aplican a poblaciones que per se se consideran de alto riesgo, como son poblaciones con **diabetes, dislipidemias graves genéticas o insuficiencia renal crónica**. Tampoco deben emplearse en mujeres gestantes.

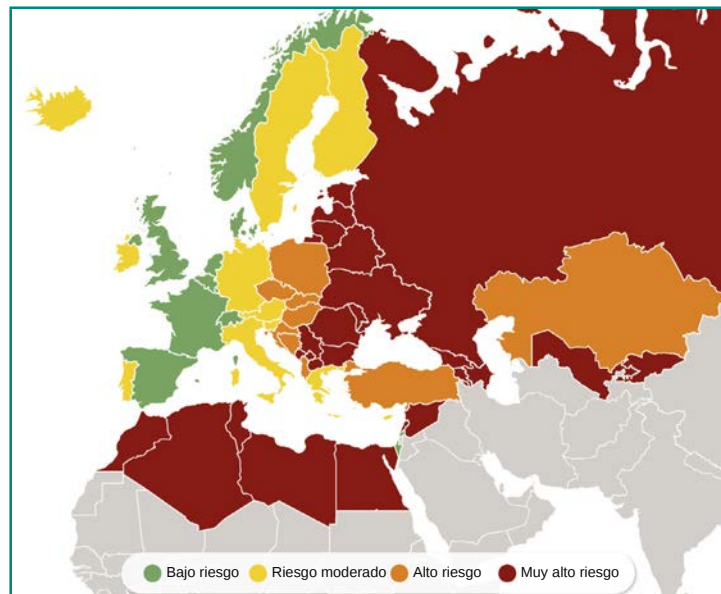


Figura 7.1. Regiones de riesgo según las tasas de mortalidad cardiovascular de la Organización Mundial de la Salud.

Objetivos terapéuticos

Existe un amplio consenso en la mayoría de las guías de práctica clínica respecto a que el **principal objetivo terapéutico lipídico para la reducción de los ECV es el c-LDL**. Existe más discusión sobre los niveles a los que iniciar el tratamiento, ya que la relación del c-LDL y otros parámetros lipídicos con los ECV es continua y existe una relación compleja entre las diferentes lipoproteínas.

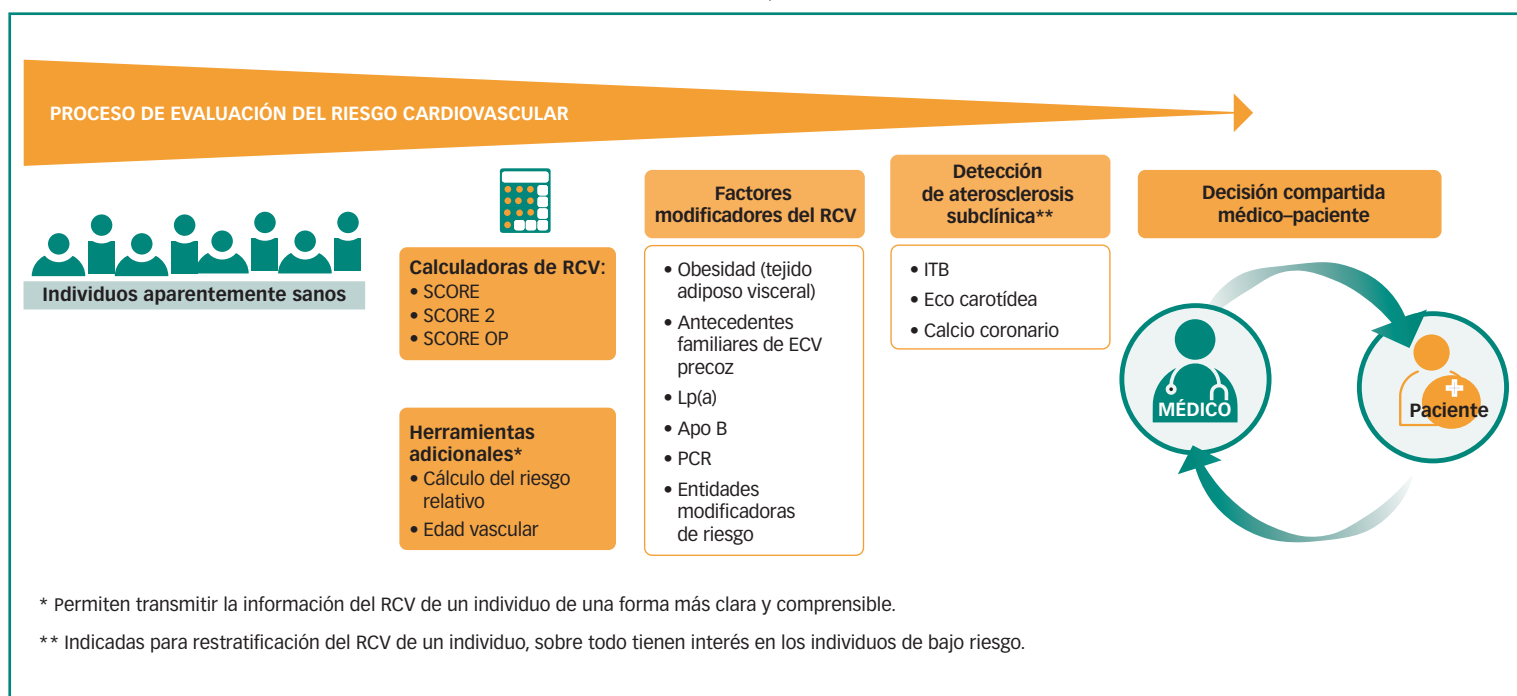
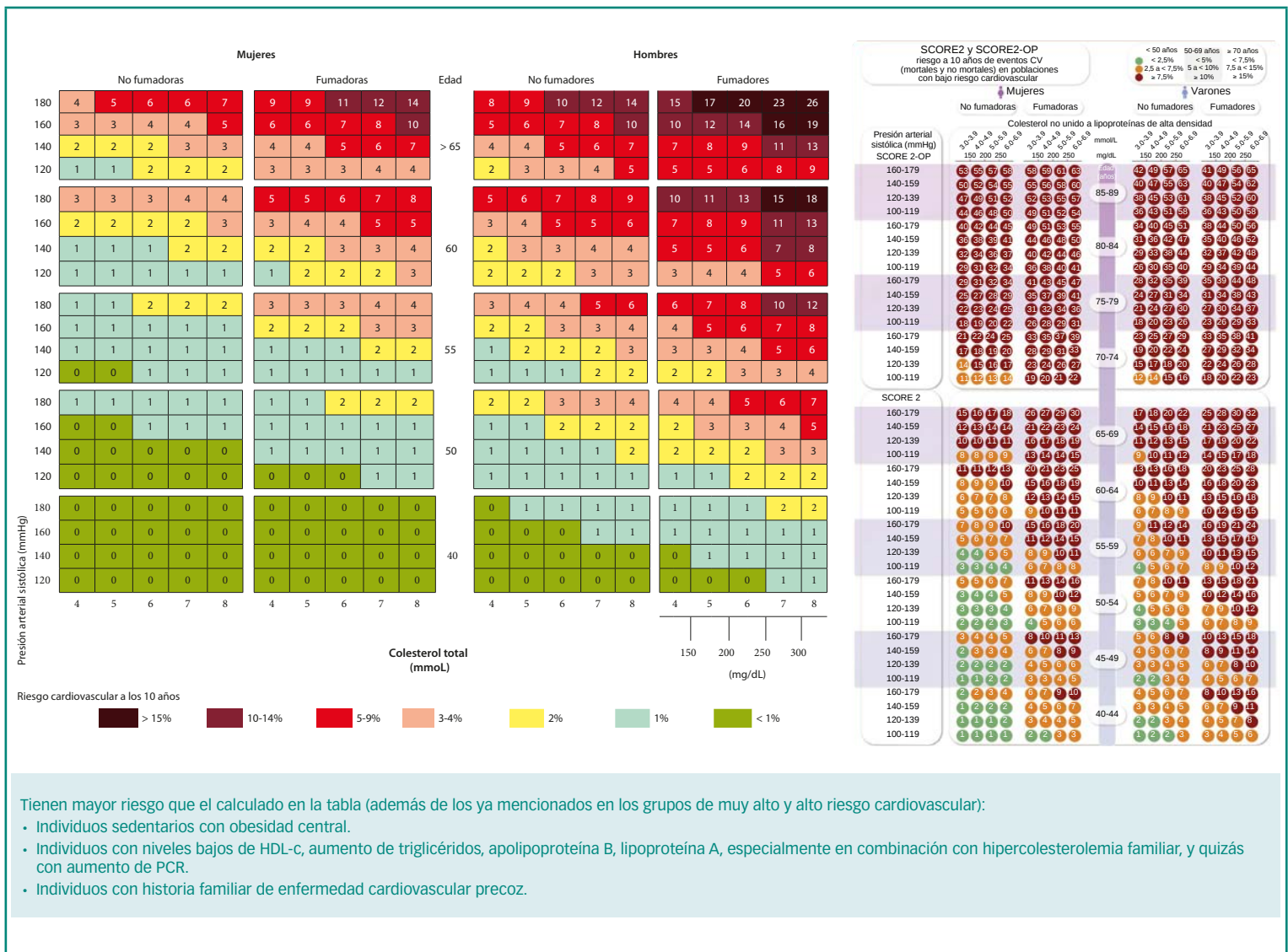
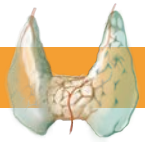


Figura 7.2. Proceso de evaluación del riesgo cardiovascular (modificado del Manual de Endocrinología y nutrición de la SEEN).



Tienen mayor riesgo que el calculado en la tabla (además de los ya mencionados en los grupos de muy alto y alto riesgo cardiovascular):

- Individuos sedentarios con obesidad central.
- Individuos con niveles bajos de HDL-c, aumento de triglicéridos, apolipoproteína B, lipoproteína A, especialmente en combinación con hipercolesterolemia familiar, y quizás con aumento de PCR.
- Individuos con historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz.

Figura 7.3. Tablas de cálculo de riesgo de enfermedad cardiovascular SCORE; SCORE 2 y SCORE OP.

Desde el punto de vista de la salud, los niveles de colesterol total inferiores a 200 mg/dL o de c-LDL < 100 mg/dL se consideran óptimos y, por tanto, son razonables las recomendaciones de cambios en el estilo de vida a las personas que superen estos niveles.

Sin embargo, el beneficio que se obtiene con la reducción del c-LDL es proporcional al riesgo global de sufrir un ECV y, en consecuencia, las recomendaciones para iniciar el tratamiento con cambios en el estilo de vida y/o fármacos se deben adaptar a este nivel estratificado de riesgo.

Existen diferencias en cuanto al manejo de la dislipidemia entre diferentes guías de práctica clínica, en especial desde la perspectiva europea y la norteamericana. Las más recomendadas en España son las de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (actualizadas en 2019), y las guías europeas de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (actualizadas en 2021).

En estas guías se clasifica a las personas en cuatro grupos de RCV y se marcan unas recomendaciones de tratamiento según el riesgo estimado.

Aunque los criterios de clasificación en los diferentes grupos son similares, existen pequeñas diferencias entre unas y otra (Tabla 7.6).

En general, los objetivos de control respecto a las principales lipoproteínas aterogénicas están reflejadas en la Tabla 7.8.

Generalmente los pacientes con categoría de **alto y muy alto riesgo cardiovascular** deben iniciar fármacos de entrada junto con modificaciones de estilo de vida, mientras que los de **bajo y moderado riesgo cardiovascular** pueden iniciar modificaciones del estilo de vida y añadir fármacos en un segundo tiempo, si no se consigue objetivo de LDL.

Antes de iniciar el tratamiento con hipolipemiantes, se deben realizar al menos dos perfiles lipídicos separados 1-12 semanas, salvo cuando se recomienda un tratamiento farmacológico inmediato, como el síndrome coronario agudo y en pacientes con RCV muy alto.

Después de iniciar el tratamiento, se deben analizar los lípidos a las 4-12 semanas y cuando se modifique la dosis.

Las guías europeas de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (2021) proponen una intensificación del tratamiento gradual en dos pasos para ayudar a los profesionales y pacientes a alcanzar estos objetivos, adaptándose a las preferencias y al perfil del paciente (Figura 7.4).

RIESGO CARDIOVASCULAR	GUÍA ESC/EAS 2019	GUÍA 2021 ESC GUIDELINES ON CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION IN CLINICAL PRACTICE
Riesgo cardiovascular muy alto	Enfermedad cardiovascular establecida	
	- IAM, SCA, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial - Ictus y AIT, aneurisma aórtico y EAP - La enfermedad arterial documentada debe incluir inequívocamente en pruebas de imagen placas en la angiografía o la ecografía carotídea o en la angio-TC. No incluye algunos aumentos en técnicas de imagen continua tales como el grosor íntimo medial carotídeo	
	Pacientes con diabetes mellitus	
	- Pacientes diabéticos con EA establecida - Diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2) con lesión de órgano diana (como microalbuminuria, retinopatía diabética o neuropatía) - Diabetes mellitus (tipo 1 o 2) con tres o más FRCV mayores (tabaquismo, hipertensión no controlada, hipercolesterolemia grave). - DM tipo 1 > 20 años de evolución.	- Pacientes diabéticos con EA establecida - LOD grave: - TFGe < 45 mL/min/1,73 m² independiente de ACR - TFGe 45-59 mL/min/1,73 m² y microalbuminuria (ACR 30-300 mg/g) - Proteinuria (ACR > 300 mg/g) - Presencia de enfermedad microvascular en 3 localizaciones (microalbuminuria y retinopatía más neuropatía)
	Hipercolesterolemia familiar	
	Con algún factor de riesgo cardiovascular adicional	
	Pacientes con ERC (sin diabetes o EA)	
Riesgo cardiovascular alto	Insuficiencia renal crónica grave (filtrado glomerular estimado < 30 mL/min/1,73 m²)	- TFGe 30-44 mL/min/1,73 m² y ACR > 30 mg/g - ERC grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²)
	Personas aparentemente sanas	
	Riesgo SCORE > 10%	- SCORE 2 > 7,5% para menores de 50 años - SCORE 2 > 10% para los de 50-69 años - SCORE 2-OP > 15% para los de 70 o más años
	Pacientes con diabetes mellitus	
	- Duración de ≥ 10 años - Otro factor de riesgo cardiovascular adicional	Pacientes con DM sin EA o LOD grave que no cumplan los criterios de factores de riesgo moderado
	Hipercolesterolemia familiar (HF)	
	HF sin factores de riesgo cardiovascular	HF diagnosticada
Riesgo cardiovascular moderado	Pacientes con ERC (sin diabetes o EA)	
	Insuficiencia renal crónica moderada (filtrado glomerular estimado entre 30 y 59 mL/min/1,73 m²)	- TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m² y ACR > 300 - TFGe 45-59 mL/min/1,73 m² y ACR 30-300 - TFGe 30-44 mL/min/1,73 m² y ACR < 30
	Un factor de riesgo cardiovascular muy aumentado	
	Personas con un factor de riesgo marcadamente elevado, como un colesterol total > 310 mg/dL, c-LDL >190 mg/dL o hipertensión arterial grave (considerando cifras de presión arterial sistólica y diastólica ≥ 180/110 mmHg)	
	Personas aparentemente sanas	
	Riesgo SCORE 5-10%	- SCORE 2 2,5-7,5% para los menores de 50 años - SCORE 2 5-10% para los de 50-69 años - SCORE 2-OP 7,5-15% para los de 70 o más
	Pacientes con DM tipo 2 (o DM tipo 1 mayores de 40 años)	
Riesgo cardiovascular bajo	Personas con diabetes de menos de 10 años sin otros factores de riesgo	Pacientes con DM bien controlada de corta duración (< 10 años) sin evidencia de LOD ni otros factores de riesgo de EA
	Personas aparentemente sanas	
Riesgo cardiovascular bajo	Riesgo SCORE < 5%	- SCORE 2 < 2,5% para los menores de 50 años - SCORE 2 < 5% para los de 50-69 - SCORE 2-OP 7,5% para los de 70 o más
	Personas aparentemente sanas	
Riesgo cardiovascular bajo	Riesgo SCORE < 1%	

ACR: cociente albúmina/creatinina; AIT: accidente isquémico transitorio; EA: enfermedad aterosclerótica; EAP: enfermedad arterial periférica; IAM: infarto agudo de miocardio; LOD: lesión del órgano diana; SCA: síndrome coronario agudo; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

Tabla 7.6. Clasificación del riesgo cardiovascular según Categorías de riesgo cardiovascular según la guía ESC/EAS 2019 y guías europeas de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica 2021. Diferencias entre ambas. ► MIR 23-24, 175-CD; MIR 23-24, 206; MIR 16-17, 89.

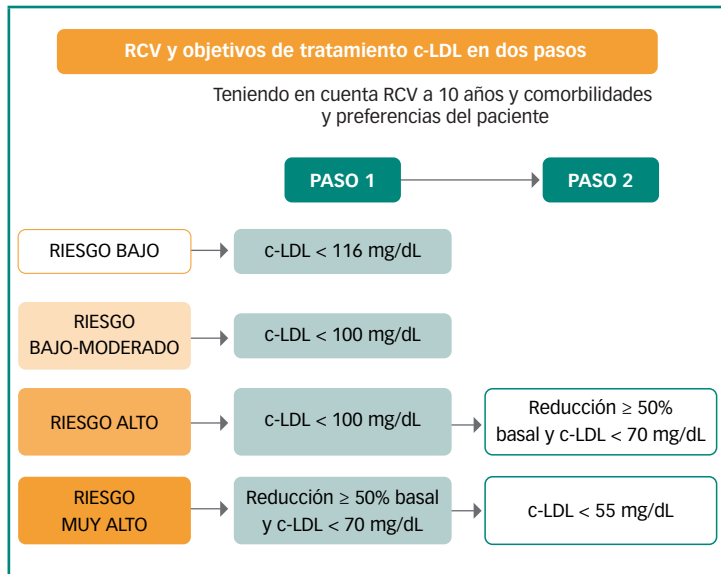
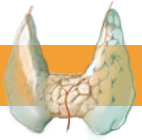


Figura 7.4. Estrategia de dos pasos de la guías europeas de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (2021).

Respecto a otros parámetros del metabolismo lipídico, las guías europeas sí que hacen algunas recomendaciones.

- La **apolipoproteína B (apo B)** está teniendo un protagonismo creciente, ya que es un marcador del número total de partículas aterogénicas. Algunos estudios sugieren que la apo B es mejor índice de enfermedad CV que el c-LDL y el colesterol no HDL, y refleja mejor el RCV residual en los pacientes tratados. Además, la apo B también parece tener mayor poder discriminativo en la valoración del grado de adecuación del tratamiento, requiriendo mayor intensificación del tratamiento para alcanzar el objetivo de la apo B que el del c-LDL y colesterol no HDL. Además, las guías europeas postulan que la apo B podría ser utilizada como marcador alternativo de RCV en aquellos pacientes con hipertrigliceridemia, diabetes, obesidad o niveles muy bajos de c-LDL, pudiendo ser utilizada como objetivo secundario del tratamiento (**Tabla 7.7**).
- **Colesterol no HDL.** Este parámetro, que representa también a las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apo B), parece ser un mejor marcador de todas las lipoproteínas aterogénicas que presenta un individuo y, en algunos estudios, parece predecir los ECV incluso mejor que el propio c-LDL. Para obtener este parámetro lipídico únicamente se debe restar al colesterol total el valor del c-HDL y, como norma general, los objetivos de tratamiento se obtienen sumando 30 a la cifra objetivo de c-LDL (es decir, si el objetivo de c-LDL fuese 100 mg/dL, el de colesterol no HDL sería 130 mg/dL).

	LDL	COLESTEROL NO HDL	APO B
Muy alto riesgo	55 mg/dL y reducción ≥50% respecto al valor basal. En pacientes con ECV establecida, con un segundo episodio en menos de 2 años se puede considerar un LDL objetivo <40 mg/dL.	85 mg/dL	65 mg/dL
Alto riesgo	70 mg/dL y reducción ≥50% respecto al valor basal.	100 mg/dL	80 mg/dL
Riesgo moderado	100 mg/dL	131 mg/dL	100 mg/dL
Riesgo bajo	116 mg/dL		

Tabla 7.7. Objetivos lipídicos según la categoría de RCV.

A pesar de las evidencias crecientes respecto el papel de los **triglicéridos (o las lipoproteínas ricas en triglicéridos)** en la aterosclerosis, hasta la fecha no hay ensayos clínicos específicamente diseñados para marcar cuál es el valor óptimo de triglicéridos para una correcta salud CV.

A este respecto, tanto las guías europeas como norteamericanas marcan unos valores normales-óptimos de triglicéridos en < 150 mg/dL, pero no hacen recomendaciones claras en cuanto a su tratamiento en los pacientes con hipertrigliceridemia moderada, focalizándose, sobre todo, en las medidas higiénico-dietéticas.

Lo que sí que hay que considerar en su tratamiento es el potencial riesgo de pancreatitis aguda con cifras de triglicéridos muy elevadas (Tg > 900-1.000 mg/dL).

A este respecto, tanto la perspectiva europea como la norteamericana, recomiendan iniciar un tratamiento farmacológico específico cuando, después de las medidas higiénico-dietéticas, los triglicéridos son superiores 500 mg/dL.

Para los pacientes con riesgo alto o superior, y triglicéridos > 135 mg/dL, se pueden considerar los AGP omega 3 (Icosapento de etilo 2 g/día) independientemente del tratamiento con estatinas y de las medidas tomadas en el estilo de vida.

■ Tratamiento

En general, el tratamiento de la dislipidemia se asienta sobre tres principios:

1. El tratamiento del proceso subyacente en la dislipidemia secundaria **MIR 23-24, 207**.
2. La dieta, la reducción de peso, el ejercicio físico y el abandono del hábito tabáquico en la mayoría de los sujetos con dislipidemia.
3. La utilización de hipolipemiantes, que debe considerarse atendiendo al tipo y gravedad de la dislipidemia y al RCV global del paciente.

■ Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico puede consistir en modificaciones en el estilo de vida y en la toma de suplementos dietéticos y alimentos funcionales.

● Cambios de estilo de vida

La dieta es el principal factor exógeno que influye sobre los lípidos plasmáticos, y su optimización debe ser la medida inicial del tratamiento de cualquier dislipidemia.

Los factores dietéticos más claramente implicados en el empeoramiento del perfil lipídico son la ingesta elevada de grasas saturadas, de colesterol y el exceso de calorías. El consumo de alcohol influye de forma directa en los niveles de triglicéridos.

La guía ESC 2021 recomienda la dieta mediterránea, reemplazar grasas saturadas por insaturadas, consumir menos de 100 g de alcohol a la semana, consumir pescado (preferiblemente azul) al menos una vez a la semana, restringir el consumo de carne procesada, una alimentación rica en fibra basada en vegetales y restringir el consumo de azúcar a un máximo del 10% del valor calórico total.

● Suplementos dietéticos y alimentos funcionales

Algunos suplementos dietéticos y alimentos funcionales son:

- **Frutos secos.** Tienen un efecto hipocolesterolemizante ligero (reducción del 5% del colesterol total, 7% del cLDL, un aumento del 6% del cHDL y una reducción de los triglicéridos del 10% en aquellos pacientes con triglicéridos > 150 mg/dL). La dieta mediterránea suplementada con frutos secos disminuye en casi el 30% los eventos cardiovasculares mayores.
- **Proteína de soja.** Reducción del LDL de un 3-5%, más pronunciado en los pacientes con hipercolesterolemia.
- **Fibra dietética.** Se recomienda una dosis de 5-15 g por día, para obtener alrededor del 5% de reducción del LDL.
- **Levadura roja de arroz.** Contiene una estatina natural (monacolina K, similar a la lovastatina) y algunos fitoesteroles. Su efecto es dosis-dependiente: hasta un 20% menos de LDL por cada 5-10 mg de monacolina K. Puede reducir el colesterol total en un 15%, el LDL en un 21% y los triglicéridos en un 7%.
- **Fitoesteroles (sitosterol, campesterol y estigmasterol).** Los esteroles vegetales son una amplia variedad de moléculas estructuralmente similares al colesterol. Se encuentran de forma natural en los aceites vegetales y, en menor cuantía, en vegetales, frutas frescas, castañas, cereales y legumbres. Disminuyen un 30-50% la absorción intestinal de colesterol. Diversos estudios han mostrado que el consumo de 1,5-3 g de fitoesteroles puede reducir el c-LDL entre un 8% y un 13%, sin modificación de los triglicéridos y el c-HDL. Estos alimentos pueden utilizarse para potenciar el efecto de las estatinas o los fibratos. Los fitoesteroles están contraindicados en pacientes con sitosterolemia y, aunque pueden interferir en la absorción de carotenoides y vitaminas liposolubles, esta alteración se puede compensar con una dieta adecuada.
- **Omega 3** (ácido eicosapentaenoico o EPA y ácido docosahexaenoico DHA). Son componentes del aceite de pescado. Su mecanismo de acción no es del todo conocido, pero en parte está mediado por PPAR y la reducción de apo B. Su efecto predominante es la disminución de los triglicéridos (20-45%) y el aumento del HDL del 5%. Apenas modifica el LDL. En el estudio REDUCE-IT se observó una disminución de eventos cardiovasculares con 4 g diarios de EPA. La dosis mínima es de 3 g diarios. Están contraindicados si existe alergia al pescado. Los efectos adversos son gastrointestinales. Pueden incrementar el riesgo de sangrado en los pacientes con tratamiento antiagregante y parece que pueden aumentar el riesgo de fibrilación auricular.

Por otra parte, se debe insistir en el control de otros factores de RCV (como la HTA o la diabetes), tratar las posibles causas de dislipidemias secundarias (hipotiroidismo primario, etc.) y realizar de ejercicio físico ► **MIR 12-13, 61.**

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico puede ser variado (**Tabla 7.8**).

● Estatinas

El **mecanismo de acción** de las estatinas es la inhibición competitiva de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), bloqueando la conversión de la HMG-CoA en mevalonato. Al disminuir la concentración intracelular de colesterol, aumenta el número de receptores de

LDL a nivel del hepatocito, incrementando la depuración del LDL plasmático y de otras partículas aterogénicas que contienen apo B.

En cuanto a su **potencia**, disminuyen el LDL un 20-52% (20% las de baja intensidad, 30% las de intensidad media y 50% las de alta intensidad) y los triglicéridos un 15%, y aumentan el HDL un 5-15%. Son más eficaces si se toman por la noche ► **MIR 16-17, 89.**

En cuanto a los **efectos adversos**, caben citar efectos musculares y aumento de transaminasas (depende de potencia y dosis). A largo plazo aumentan el riesgo de DM 2. Los efectos adversos musculares oscilan entre el 1 y el 7%.

Se considera cualquier molestia muscular: pueden consistir en mialgias (dolor muscular sin elevación de CPK), miopatía (debilidad con aumento o no de la CPK), miositis (síntomas musculares con elevación de CPK) y, en raras ocasiones, rabdomiolisis (síntomas musculares, elevación de CPK 10 veces por encima del límite superior de la normalidad y aumento de creatinina).

Las estatinas que menos se asocian al desarrollo de miopatía son la fluvastatina, la pravastatina y la pitavastatina. En función de las alteraciones de laboratorio, debemos tener las siguientes consideraciones para el manejo de la intolerancia a las estatinas:

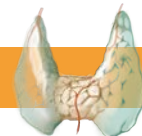
- **Elevación de CPK:**
 - Si la CPK aumenta menos de 4 veces por encima del límite superior de la normalidad, hay que suspender las estatinas 2-4 semanas.
 - Si la CPK aumenta 4 veces por encima del límite superior de la normalidad, se debe suspender la estatina al menos 6 semanas, hasta la desaparición de los síntomas y la normalización de CPK. Probar otra estatina, potente y a baja dosis o en días alternos.
- **Rabdomiolisis.** No hay que reiniciar estatinas.
- **Manejo de la hipertransaminasemia por estatinas.** Los niveles de enzimas hepáticas se deben medir antes de empezar el tratamiento y a las 8-12 semanas de iniciado o después de aumentar la dosis. Posteriormente no se recomienda control sistemático, salvo síntomas de enfermedad hepática o coadministración de fibratos. Si aumentan las transaminasas:
 - Si la ALT aumenta menos de 3 veces el límite superior de la normalidad se mantiene el tratamiento y se repite la analítica a las 4-6 semanas.
 - Si la ALT supera en 3 o más veces el límite superior de la normalidad se interrumpe el tratamiento o se reduce la dosis, y se reevalúa a las 4-6 semanas. Si se normaliza se puede reintroducir el tratamiento, si permanece elevado se estudiarán otras causas.
- **Contraindicaciones para estatinas.** Enfermedad hepática activa, interacciones medicamentosas (típico con gemfibrocilo, inhibidores de CYP3A4), miopatías. Precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal crónica (**Tabla 7.9**).

● Ezetimiba

Ezetimiba inhibe la absorción de colesterol y fitoesteroles a nivel intestinal, por su unión con la proteína NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1). Induce un aumento de los receptores de LDL.

En monoterapia, proporciona una reducción del LDL del 18-20%, una reducción de los triglicéridos del 5-14% y un aumento del cHDL del 1-5%.

Tiene sinergia con estatina y no tiene efectos adversos relevantes.



FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	PRINCIPAL INDICACIÓN	EFFECTO HIPOLIPIDEMIANTE	EFFECTOS SECUNDARIOS	CONTRAINDICACIONES
Estatinas Rosuvastatina Atorvastatina Pitavastatina Simvastatina Pravastatina Lovastatina Fluvastatina	Inhibición de HMG CoA reductasa (enzima limitante para la síntesis de colesterol endógeno), aumentando los receptores de LDL, favoreciendo su eliminación plasmática.	De elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia	↓ LDL-c (20-55%, según potencia y dosis) ↑ HDL-c 2-10% (mayor con pitavastatina) ↓ TG 7-30% (especialmente rosuvastatina, atorvastatina)	Dolores musculares, artralgias, miopatía (menos frecuente con pravastatina, fluvastatina y pitavastatina; más frecuente combinadas con fibratos, especialmente gemfibrozilo) Hepatitis (suspender si ALT > 3 veces rango de normalidad) Aumento riesgo de diabetes (excepto pitavastatina) Interacciones farmacológicas frecuentes (en menor medida las que no se metabolizan por el citocromo P450: pravastatina, rosuvastatina, pitavastatina)	Niños y embarazadas Hepatopatía crónica y activa
Ezetimiba	Inhibición de la absorción intestinal de colesterol	Tratamiento de la hipercolesterolemia asociado a estatinas o cuando están contraindicadas	↓ LDL-c 20% ↑ HDL-c < 5% ↓ TG 0-10%	Puede aumentar el riesgo de toxicidad muscular	
Resinas Colestiramina Colestipol Colesevelam	Se unen a los ácidos biliares en el intestino, bloquean su recirculación enterohepática y disminuyen su cantidad total	Tratamiento de la hipercolesterolemia de 2.ª línea	↓ LDL-c 15-30% ↑ HDL-c < 5% ↑ TG posible	Molestias gastrointestinales Disminución absorción de vitaminas liposolubles y otros fármacos	Hipertrigliceridemia > 500 mg/dL
Inhibidores de la proteína PCSK9 (proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9) Evolocumab Alirocumab	Nuevos fármacos, anticuerpos monoclonales (de administración subcutánea) que al inhibir la proteína PCSK9 disminuyen la degradación de los receptores de LDL, favoreciendo su mayor recirculación	Tratamiento de la hipercolesterolemia en combinación con estatina cuando no se alcanzan objetivos o cuando las estatinas no se toleran o están contraindicadas Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación	↓ LDL-c 60% (son los fármacos de mayor potencia)	Nasofaringitis, infecciones respiratorias del tracto superior Lumbalgia, artralgias Reacciones locales en zona de inyección	
Fibratos Fenofibrato Gemfibrozilo Bezafibrato	Unión a los receptores nucleares PPAR α , inhibiendo la producción de VLDL y aumentando su depuración	Tratamiento de la hipertrigliceridemia, de primera elección	↓ TG 20-50% ↑ HDL-c 5-35% ↓ LDL-c 5-20% (puede ↑ en hipertrigliceridemias graves)	Molestias gastrointestinales Colelitiasis Miopatía, más frecuente asociados a estatina (fenofibrato es el de menor toxicidad muscular)	Enfermedad hepática y renal graves
Ácido nicotínico	Reduce la síntesis directa de VLDL		↑ HDL-c 15-30% ↓ TG 20-40% ↓ LDL-c 15-20%	Vasodilatación y rubefacción cutánea (menor asociado a laropiprant) Hiperglucemia, hiperuricemia Aumento riesgo toxicidad muscular por estatinas	Retirado el único preparado del mercado (asociado a laropiprant), por una relación riesgo/beneficio desfavorable
Ácidos grasos Ω-3	Disminuyen síntesis hepática de TG	Tratamiento de la hipertrigliceridemia de 2.ª línea	↓ TG 20-30%	Gastrointestinales	

PPAR: xxx; TG: triglicéridos; VLDL: xxx;

Tabla 7.8. Principales grupos de tratamiento de las dislipidemias.

	FG 60-89	FG 30-59	FG < 30
Atorvastatina (10-80 mg)	Sí	Sí	Sí
Rosuvastatina (5-20 mg)	Sí	Hasta 20 mg	No
Simvastatina (10-80 mg)	Hasta 40 mg	Hasta 40 mg	Con precaución dosis de 20 y 40 mg
Pitavastatina (1-4 mg)	Con precaución dosis de 4 mg	Con precaución dosis de 4 mg	Hasta 2 mg
Pravastatina (10-40 mg)	Sí	Sí	Sí
Fluvastatina (20-80 mg)	Sí	Sí	Con precaución dosis de 40 y 80 mg
Lovastatina (20-40 mg)	Sí	Sí	Con precaución dosis de 40

Tabla 7.9. Ajuste de dosis de estatinas en IRC.

● Resinas de intercambio iónico

Las resinas de intercambio iónico están prácticamente en desuso. Se empleaban antes de la comercialización de las estatinas y, posteriormente, su usaban con estas en pacientes que no conseguían el objetivo de cLDL en monoterapia.

Actúan uniéndose a las sales biliares intestinales y aumentando su excreción en heces, lo que provoca un aumento hepático de la conversión del colesterol en ácidos biliares.

La disminución de colesterol intracelular aumenta los receptores de LDL, con el consiguiente incremento de la depuración de cLDL plasmático.

Producen una reducción del LDL de un 15-25% y un leve aumento del HDL (3-5%). Los triglicéridos se pueden incrementar. Demostraron disminución

de eventos cardiovasculares en un 30%. Su efecto máximo hipolipemiante se observa a los 15 días.

Son los hipolipemiantes de primera elección en embarazo o lactancia.

Sus efectos adversos son gastrointestinales (estreñimiento y flatulencia) muy frecuentes, y la interacciones con otros fármacos al interferir con la absorción, lo que obliga a tomarlos una hora después o 4 horas antes de las resinas.

Están contraindicadas si los triglicéridos están por encima de 400 mg/mL y en disbetalipoproteinemia.

● Anticuerpos monoclonales anti-PCSK9

Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 (evolocumab y alirocumab) bloquean la proproteína convertasa subtilisin/kexin tipo 9 (PCSK9). Esta proteína se une al receptor de LDL a nivel hepático e induce su degradación. Su inhibición aumenta el número de receptores de LDL hepáticos con el consiguiente incremento en la depuración del cLDL plasmático. Puede asociarse con ezetimibe, estatinas o con ambos.

En cuanto a su **potencia**, causan un descenso del LDL entre 54-74% y de los triglicéridos entre 6-22%, y un incremento del c-HDL entre 5-10%. Asimismo, provocan un descenso aproximado del 20-35% de la Lp(a). El efecto máximo sucede a las 4 semanas.

Como efectos adversos caben citar reacciones locales, nasofaringitis, síndrome pseudogripal, artralgias y raramente coriorretinitis y cataratas.

Está contraindicado en hipersensibilidad al compuesto.

En España solo están financiados en pacientes con hipercolesterolemia familiar o con eventos cardiovasculares establecidos. En los dos casos los pacientes tienen que haber estado con estatina/ezetimiba sin obtener control o tener intolerancia a las mismas.

● Ácido bempedoico

El ácido bempedoico inhibe la ATP citrato liasa, una enzima del metabolismo del colesterol anterior a la HMGCoA reductasa.

En cuanto a su **potencia**, disminuye el LDL un 28%, los triglicéridos un 3% y aumenta el HDL un 6%. Dosis: 180 mg diarios. Puede asociarse con ezetimiba, estatinas o con ambos.

Sus efectos adversos no son significativos. No produce miopatía, pero podría disminuir la incidencia de DM. Sin embargo, aumenta el riesgo potencial de miopatía con el uso concomitante de estatinas, porque el ácido bempedoico aumenta las concentraciones plasmáticas de las estatinas.

No se ha estudiado en insuficiencia hepática grave ni en insuficiencia renal grave. Aspectos que deben considerarse **antes de iniciar el tratamiento** son:

- Debe utilizarse con precaución en pacientes con hiperuricemia o con antecedente de rotura del tendón de Aquiles.
- Está contraindicado su uso en combinación con simvastatina a dosis superior a 40 mg diarios y debe suspenderse si hay hiperuricemia con crisis de gota.

Se posicionaría como el tercer escalón farmacológico por detrás de las estatinas y la ezetimiba, previo al empleo de anti-PCSK9.

En España solo está financiado en hipercolesterolemia familiar heterocigota o en hipercolesterolemia con enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) como adyuvante cuando no se consigue control con estatinas/ezetimibe, o existe intolerancia/contraindicación para los mismos.

● Inclisirán

Se trata de un ARN de interferencia contra el PCSK9.

Disminuye el LDL en más de un 50%. Es de administración inyectable semestral. En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o muy alto riesgo cardiovascular y en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota en tratamiento con estatinas a las máximas dosis toleradas no adecuadamente controlados, se asocia a disminuciones sostenidas en los niveles de c-LDL de alrededor del 50% y una reducción en los niveles de triglicéridos y de Lp(a).

Está disponible en España y financiado con las mismas indicaciones que los PCSK9.

● Fibratos

Los fibratos actúan como agonistas del PPAR- α . Activan la Lipoproteinlipasa (LPL) (si está mutada son poco eficaces). Consiguen reducciones de triglicéridos del 20-50% y un incremento moderado del HDL (5-35%). El descenso del LDL es variable, sobre 5-20% (más con fenofibrato que con gemfibrozilo).

También aumentan el tamaño de las partículas de LDL. La evidencia científica de reducción de episodios cardiovasculares con los fibratos, hasta la fecha, es contradictoria.

Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales (dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea) y *rash* cutáneo. La miopatía se asocia con el uso concomitante con estatinas.

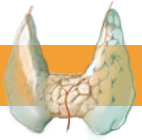
Están contraindicados en la insuficiencia hepática y renal avanzadas. La colestiasis es una contraindicación relativa. Debemos tener en cuenta que existe interacción entre gemfibrozilo y repaglinida.

● Ácido nicotínico

El ácido nicotínico se ha usado en el tratamiento de la dislipidemia desde hace más de 40 años. Su principal mecanismo de acción es la disminución de la producción y liberación de las VLDL. También disminuye la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo a la circulación.

Los efectos en los lípidos plasmáticos se cifran en una reducción del 5-20% en el c-LDL, un aumento del c-HDL del 15-25% y un descenso de los triglicéridos del 20-40%. Asimismo, es uno de los pocos agentes que disminuye la Lp(a).

Dos grandes estudios aleatorizados con ácido nicotínico no mostraron beneficios desde el punto de vista cardiovascular, con un aumento de los efectos adversos graves, por lo que no hay fármacos comercializados con ácido nicotínico en Europa.



En la actualidad, en nuestro país existe únicamente la posibilidad de su uso mediante formulación magistral (**Figura 7.5**).

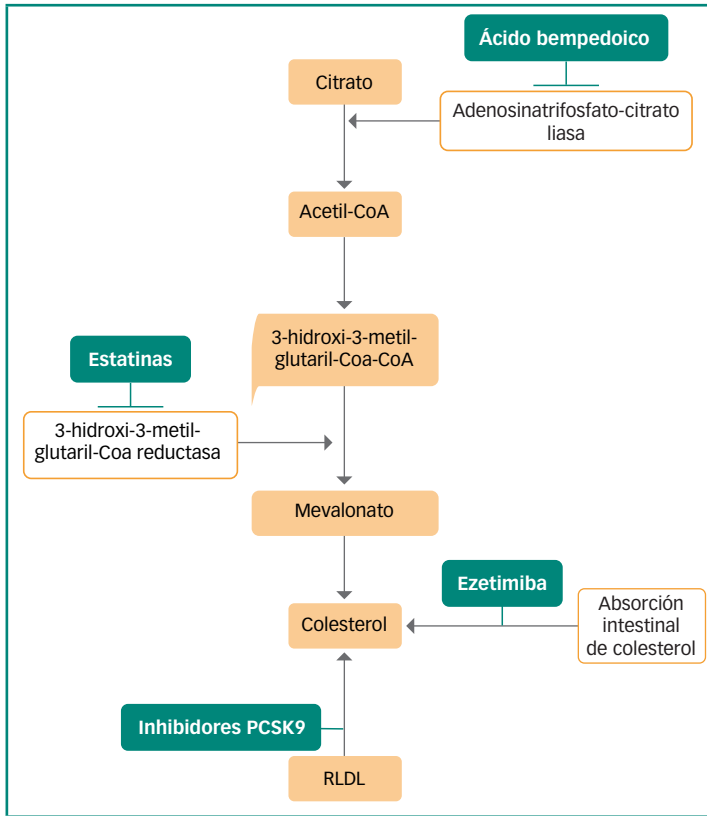


Figura 7.5. Lugar de acción de los hipolipemiantes más utilizados. HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A.

7.3. Obesidad

La **obesidad** es una enfermedad crónica multifactorial, de carácter recidivante, fruto de la interacción entre el genotipo y el ambiente. Se define por un exceso de peso (debido a la acumulación de masa grasa) con respecto al que le correspondería tener a una persona por su talla, sexo y edad.

■ Clasificación

Habitualmente se clasifica atendiendo al **índice de masa corporal (IMC)** o de **Quetelet**, definido como el cociente entre el peso en kilogramos por la talla al cuadrado en metros ($\text{IMC} = \text{peso [kg]} / \text{talla}^2 [\text{m}^2] = \text{kg/m}^2$). El IMC permite dividir la obesidad en grados (**Tabla 7.10**).

TIPO	IMC
Normal	18,5-24,9
Sobrepeso	Grado 1: 25-26,9 Grado 2: 27-29,9
Obesidad grado 1	30-34,9
Obesidad grado 2	35-39,9
Obesidad grado 3 o grave	40-49,9
Obesidad grado 4 o extrema	≥ 50

Tabla 7.10. Clasificación de la obesidad según SEEDO (Sociedad Española para el Estudio de Obesidad, 2000).

La utilización de este parámetro es controvertida, ya que no diferencia el grado de adiposidad de la masa magra y no tiene en cuenta la corpulencia ósea ni la distribución regional de grasa. Sin embargo, es el índice más utilizado dada su reproducibilidad, facilidad de uso y capacidad de reflejar la adiposidad en la mayoría de la población.

Otro parámetro utilizado para diagnosticar obesidad, que refleja mejor el exceso de grasa corporal que el IMC, es el **porcentaje de grasa corporal**, siendo diagnóstico cuando supera el 25% en varones y el 33% en mujeres. Por tanto, en la obesidad se habla, más que de un exceso de peso, de un acúmulo excesivo o anormal de grasa corporal que produce una disfunción del tejido adiposo.

Además de la clasificación según el IMC, es posible clasificar la obesidad desde un punto de vista morfológico, para lo que se emplea el perímetro de cintura o circunferencia abdominal.

Este es un buen indicador de la grasa visceral y del riesgo cardiovascular.

De esta forma la obesidad se clasifica en:

- **Obesidad abdominal, central o superior (androide).** La masa grasa se acumula en la región cervical, facies, tronco y abdomen superior. Este tipo de obesidad incrementa el RCV a igualdad de IMC tanto en el varón como en la mujer. Como puntos de corte de perímetro abdominal se han propuesto > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres (para europeos > 94 en varones y > 80 en mujeres).
- **Obesidad gluteofemoral o periférica (ginoide).** La acumulación del tejido adiposo se produce en la parte inferior del cuerpo (caderas, región glútea y muslos).
- **Obesidad de distribución homogénea.** El exceso de grasa no predomina en zona alguna del cuerpo.

En los últimos años, las sociedades científicas han puesto de manifiesto la necesidad de clasificar la obesidad mediante otros parámetros, surgiendo clasificaciones no relacionadas con el peso, sino con las comorbilidades asociadas al mismo.

Surge así el **Sistema de estadificación de la obesidad de Edmonton** (EOSS en inglés), que clasifica a los pacientes con obesidad en cinco categorías, siendo mejor predictor de mortalidad que el IMC (**Tabla 7.11**).

■ Prevalencia y comorbilidad asociada

La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente en el mundo occidental. En España un 23,8% de la población presenta un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Informe OMS) y hasta un 61,6% tiene sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m^2), constituyendo la segunda causa de mortalidad evitable, tras el tabaquismo.

El excesivo aumento de peso supone un incremento proporcional en mortalidad atribuible principalmente a enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión arterial y cáncer, además de múltiples comorbilidades cuya asociación con la obesidad ha quedado demostrada (**Tabla 7.12**).

ESTADIO	COMPLICACIONES CARDIOMETABÓLICAS Y MECÁNICAS DE LA OBESIDAD
Estadio 0	Ausencia de factores de riesgo relacionados con la obesidad, síntomas físicos, psicopatología, limitación funcional o deterioro del bienestar
Estadio 1	- Factores de riesgo subclínicos: presión arterial límite, prediabetes, esteatosis hepática, hiperuricemia o disnea de esfuerzo moderada - Síntomas físicos leves u ocasionales, como dolores o molestias ocasionales o disnea de moderados esfuerzos - Limitación funcional leve - Psicopatología leve - Deterioro leve del bienestar
Estadio 2	- Enfermedad crónica establecida (HTA, DM 2, MASLD, osteoartritis, ERGE, SOP, incontinencia urinaria, gota, lumbalgia, ERC) - Limitación funcional moderada de las actividades de la vida diaria - Psicopatología moderada (trastorno de ansiedad, síndrome depresivo, trastornos alimentarios) - Deterioro moderado del bienestar
Estadio 3	- Daño orgánico establecido (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, complicaciones de la diabetes como retinopatía, disnea de mínimos esfuerzos, osteoartritis incapacitante) - Psicopatología significativa (depresión mayor, ideación suicida) - Limitación funcional significativa: incapacidad para trabajar o movilidad reducida - Deterioro marcado del bienestar
Estadio 4	- Discapacidades en etapa terminal (hemodiálisis, insuficiencia hepática, ceguera por retinopatía, IC severa) de enfermedades relacionadas con la obesidad - Psicopatología incapacitante grave (trastorno depresivo mayor grave) - Limitación funcional grave - Deterioro grave del bienestar

Tabla 7.11. Sistema de estadificación de la obesidad de Edmonton.

COMORBILIDADES DE LA OBESIDAD	- Diabetes <i>mellitus</i> y resistencia insulínica - Dislipidemia - Hipertensión arterial - Enfermedad cardiovascular - Enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica - Síndrome del ovario poliquístico - Infertilidad - Enfermedad cerebrovascular - Hipertensión intracraneal benigna - Neoplasias (hombre: colorrectal y próstata, mujer: vía biliar, mama y endometrio)	- Hipogonadismo hipogonadotropo - Apnea obstructiva del sueño-síndrome de hipoventilación - Asma bronquial - Osteoartritis - Incontinencia urinaria y/o fecal - Reflujo gastroesofágico - Depresión y/o ansiedad - Trastornos de conducta alimentaria - Insuficiencia venosa - Hiperuricemia - Enfermedad renal crónica por hiperfiltración
-------------------------------	---	---

Tabla 7.12. Principales comorbilidades asociadas a la obesidad.

Etiología

La mayoría de los pacientes con obesidad padece una obesidad exógena, consecuencia de la interacción de múltiples **determinantes intrínsecos** del paciente (factores genéticos de herencia poligénica que predisponen a obesidad, con modulación por la epigenética), así como a **determinantes extrínsecos** (factores ambientales, como calidad dietética y aporte calórico, consumo energético mediante actividad física diaria o ejercicio físico reglado, factores psicológicos que determinan la conducta alimentaria, y factores socioeconómicos que condicionan lo previo).

Sin embargo, existen factores que pueden incidir directamente en el exceso de grasa corporal, produciendo una obesidad secundaria (Tabla 7.13).

La regulación de la ingesta no es del todo bien conocida, aunque se han identificado gran variedad de sustancias que actúan estimulando o inhibiendo el apetito en el centro hipotalámico.

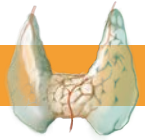
LESIONES HIPOTALÁMICAS	- Tumores (craneofaringioma) - Traumatismo craneoencefálico grave - Lesión
ENDOCRINOPATÍAS	- Hipercortisolismo (síndrome de Cushing) - Hipotiroidismo - Déficit de GH - Síndrome del ovario poliquístico - Hiperinsulinismo - Hipogonadismo
SÍNDROMES GENÉTICOS	- Prader-Willi Laurence-Moon-Bardet-Biedl Stewart-Morgagni - Down - Alstrom - Cohen - Carpenter - Seudohipoparatiroidismo
INDUCIDA POR FÁRMACOS	Corticoides, fármacos antipsicóticos (Olanzapina, Paliperidona), antidepresivos, antiepilépticos, hipoglucemiantes (sulfonilureas, pioglitazona, insulina), Fenotiazinas Ciproheptadina, etc.

Tabla 7.13. Etiología de la obesidad secundaria.

Síndrome metabólico

Se denomina **síndrome metabólico** a la asociación de varios factores de RCV, incluidos obesidad abdominal, dislipidemia, HTA y alteración de la glucosa, que pueden coexistir en un mismo paciente, siendo los mecanismos subyacentes la adiposidad abdominal y la resistencia a la insulina, generalmente acompañada de hiperinsulinismo.

Existen varias definiciones del síndrome metabólico, siendo las más usadas las del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel*



III (ATP-III) y las de la *International Diabetes Federation* (IDF) (Tabla 7.14)

► MIR 22-23, 190; MIR 12-13, 60.

ATP-III	Tres criterios de los siguientes: • Obesidad central (perímetro abdominal ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres) • Triglicéridos (≥ 150 mg/dL) • HDL (< 40 en varones y < 50 mg/dL en mujeres) • HTA (PAS ≥ 130 y/o PAD ≥ 85 mmHg, o toma de antihipertensivos) • Glucemia venosa basal ≥ 100 mg/dL
IDF	Obesidad central (europeos: perímetro abdominal ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres) o IMC > 30 kg/m² junto con dos o más de los siguientes factores: • Triglicéridos ≥ 150 mg/dL o tratamiento específico para los mismos • HDL (< 40 en varones y < 50 mg/dL en mujeres) o tratamiento específico para los mismos • HTA (PAS ≥ 130 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg, o toma de antihipertensivos) • Glucemia venosa basal ≥ 100 mg/dL o DM previamente diagnosticada

Tabla 7.14. Etiología de la obesidad secundaria.

■ Tratamiento

El abordaje del tratamiento de la obesidad debe tener un enfoque global, encaminado a mejorar hábitos alimentarios, promover la actividad física, regular el estrés y el ritmo del sueño, y mediante tratamiento farmacológico o quirúrgico cuando sea preciso.

La pérdida de peso intencionada (Tabla 7.15) ha demostrado mejorar las comorbilidades de la obesidad y disminuir la mortalidad cardiovascular y por neoplasias malignas, siendo pérdidas del 5-10% del peso suficientes para observarse beneficios, pero poniendo como objetivo más ambicioso obtener una pérdida ponderal de $> 10\%$, especialmente mediante el uso de fármacos.

IMC	OBJETIVO PÉRDIDA DE PESO	DIETA HIPOCALÓRICA + EJERCICIO FÍSICO	FÁRMACOS (SI NO HAY PÉRDIDA EN 6 MESES)	CIRUGÍA*
Sobrepeso 2	5-10%	+	Si comorbilidad	-
Obesidad 1	10%	+	+	-
Obesidad 2	$> 10\%$	+	+	Si comorbilidad
Obesidad 3	$\geq 20\%$	+	+	+

* Si no hay contraindicación y no hay respuesta con los tratamientos previos.

Tabla 7.15. Objetivos del tratamiento en intervención terapéutica en función del IMC.

Dieta y ejercicio

Los cambios en el estilo de vida son el pilar fundamental del tratamiento, siendo insustituible, incluso cuando se plantea una cirugía bariátrica.

La **dieta** debe ser hipocalórica y equilibrada desde un punto de vista nutricional (50% de hidratos de carbono complejos, 30% de grasas [restringiendo las saturadas y las trans] y 20% de proteínas), siendo la **dieta mediterránea** la que asocia una reducción de los eventos cardiovasculares, mejoría del síndrome metabólico y disminución de la incidencia de DM 2.

Dietas con una restricción calórica de entre 500 y 1.000 kcal de los requerimientos energéticos calculados son suficientes para conseguir una dis-

minución ponderal de aproximadamente 0,5-1 kg/semana, con un objetivo inicial de pérdida de peso entre el 5-10% del peso previo al tratamiento.

El **ejercicio físico**, además de contribuir a la pérdida de peso y a la mejoría de la capacidad cardiopulmonar, es fundamental para el mantenimiento del peso perdido a largo plazo. Se recomienda ejercicio aeróbico moderado diario tres veces por semana, asociado a ejercicio de fuerza para evitar la pérdida de masa magra y mantener el gasto metabólico.

Finalmente, puede ser necesario el **tratamiento psicológico-conductual multicomponente** de los pacientes con obesidad, que modifique su estilo de vida hacia hábitos saludables ► MIR 13-14, 95.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico forma parte del tratamiento integral de la obesidad, sin que su inicio exima del cambio de alimentación y del inicio de ejercicio físico. Está indicado cuando exista un IMC ≥ 30 kg/m² o en personas con sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m²) con comorbilidades asociadas a la obesidad: DM2, HTA, SAHS.

Actualmente, en España hay cuatro fármacos aprobados para obesidad.

1. **Orlistat**. Es un inhibidor de las lipasas gástricas y pancreáticas a nivel intestinal, disminuyendo la absorción de las grasas ingeridas alrededor de un 30%.
Añadido a la dieta, ha demostrado pérdidas de entre 2,5 y 3,5 kg superiores respecto a placebo, -2,9% del peso corporal al año de su inicio. Sus principales efectos adversos son gastrointestinales, pudiendo llegar a producir esteatorrea, lo que en ocasiones lleva al abandono terapéutico. Se ha observado una ligera disminución de la absorción de vitaminas liposolubles (especialmente la D) ► MIR 12-13, 65 y está contraindicado en colestasis y síndromes malabsortivos.
2. **Agonistas del receptor del GLP1**. Encontramos liraglutida y semaglutida:
 - **Liraglutida 3 mg**. Es un agonista del receptor de GLP-1 utilizado en el tratamiento de la diabetes tipo 2, que ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la obesidad cuando se utiliza con dosis superiores. Añadido a la dieta, ha demostrado pérdidas de entre 5 y 6 kg (-5,4% vs. placebo al año de inicio) superiores respecto a placebo. Su administración es subcutánea una vez al día. Al igual que ocurre con otros agonistas de GLP-1 en el tratamiento de la diabetes tipo 2, su principal efecto secundario es la intolerancia digestiva por náuseas y vómitos, y no debe utilizarse en caso de antecedentes, sospecha clínica o confirmación de pancreatitis ni en antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides.
 - **Semaglutida 2,4 mg**. Es un agonista del receptor de GLP1 inicialmente utilizado para el tratamiento de la diabetes tipo 2, muy similar a liraglutida, pero con mayor potencia. Su administración es subcutánea de forma semanal, y obtiene una pérdida de peso de 12,5% respecto a placebo al año de inicio del tratamiento, llegando el 50,5% de los pacientes a perder $\geq 15\%$ de peso corporal.
3. **Tirzepatida**. Es un agonista dual para los receptores GLP1 y GIP. A las acciones de los agonistas del receptor del GLP1 (aumento de secreción de insulina, saciedad, enlentecimiento del vaciado gástrico, etc.) se suman las acciones del GIP, que potencia algunos de estos efectos (como el de secreción de insulina) y produce acciones a nivel del tejido graso (mejora la insulinosensibilidad y la capacidad de *buffer* del tejido adiposo), además de mejorar la tolerancia al ArGLP1. En obesidad sin

diabetes, este fármaco es capaz de reducir hasta > 20% del peso corporal en el 57% de los pacientes con su dosis máxima (Figura 7.6).

4. **Naltrexona-bupropion.** Se trata de la combinación de dos fármacos, **bupropion** (antidepresivo atípico de acción inhibitoria débil sobre la recaptación de noradrenalina y dopamina) y **naltrexona** (antagonista opioide) que actúan a nivel del sistema nervioso central para ejercer un efecto anorexígeno. Consigue reducciones de peso del 6 al 8%. Su administración es oral y algunos de sus efectos secundarios incluyen las náuseas, el insomnio y el aumento de la presión arterial. **Actualmente suspendida su comercialización en España.**

Tratamiento quirúrgico

Las **indicaciones clásicas** de cirugía bariátrica son adultos mayores de 18 años con intentos previos de pérdida de peso no exitosos mediante cambios alimentarios, ejercicio físico y fármacos con:

- IMC ≥ 40 kg/m².
- IMC ≥ 35 kg/m² con comorbilidades asociadas a la obesidad: HTA, DM 2, DL, SAHS, esteatosis hepática.

A partir del 2022 han surgido de ciertas sociedades científicas de cirujanos generales (*American Society for Metabolic and Bariatric Surgery*, ASMBS en inglés) unas **indicaciones más amplias**:

- IMC ≥ 35 kg/m², independientemente de la existencia de comorbilidades.
- IMC ≥ 30 kg/m² asociado a enfermedad metabólica. Esta indicación tiene mayor evidencia si la enfermedad metabólica asociada es la DM 2, pero la evidencia es escasa con enfermedades metabólicas de otro tipo: dislipemia, HTA.

Actualmente se ha eliminado la limitación por edad de este tipo de cirugías, aunque no suelen recomendarse en mayores de 65 años, excepto en casos seleccionados y comentados de forma multidisciplinar.

Existen múltiples técnicas quirúrgicas que se pueden abordar por laparotomía o preferiblemente por laparoscopia, al tener menor morbilidad precoz.

Las técnicas quirúrgicas más utilizadas en la cirugía bariátrica son la gastrectomía tubular o gastrectomía vertical y el *bypass* gástrico en Y de Roux. Para más información se puede consultar el Manual de Cirugía general.

Las técnicas quirúrgicas se clasifican en:

- **Restrictivas puras.** Producen pérdida de peso al disminuir la capacidad del reservorio gástrico. Son la gastrectomía tubular (tubulización o sleeve) y la banda gástrica ajustable, en desuso por fracaso a largo plazo.
- **Malabsortivas.** Producen pérdida de peso disminuyendo la capacidad de absorción de nutrientes, al acortar la longitud del intestino delgado funcional. Son la derivación biliopancreática tipo *Scopinaro* y la derivación biliopancreática con *switch* duodenal.
- **Mixtas o restrictivas parcialmente malabsortivas.** Cuentan con un componente malabsortivo y restrictivo. Se trata del *bypass* gástrico con Y de Roux. Es la técnica de elección en la cirugía metabólica ▶ **MIR 13-14, 230.**

Los criterios para indicar una u otra difieren según los centros, pero generalmente se basan en el grado de obesidad y en las comorbilidades asociadas a la misma.

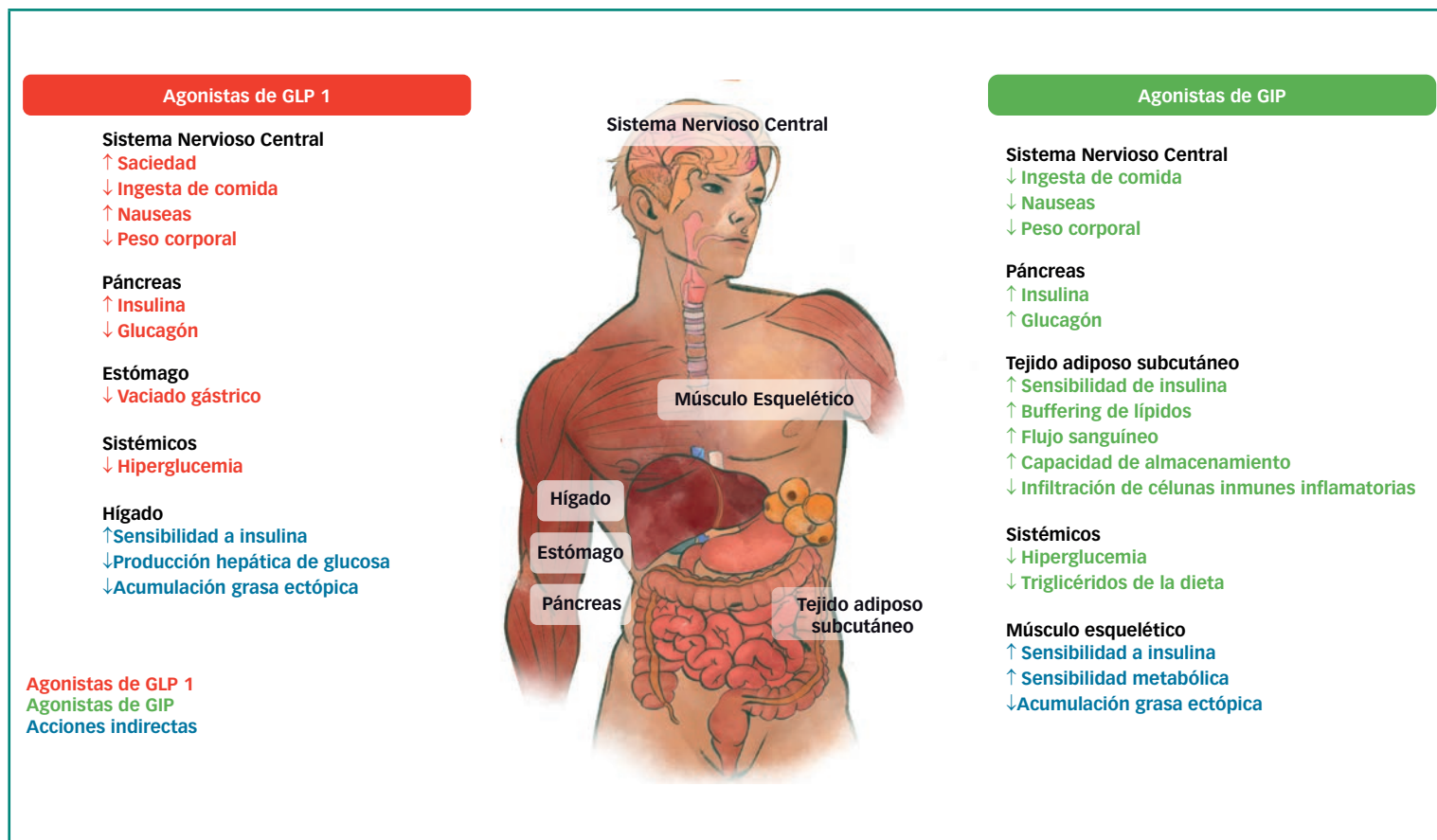
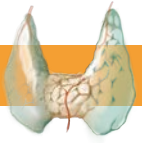


Figura 7.6. Acciones de tirzepatida. Adaptado de Samms et al. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP1. *Trends Endocrinol Metab.* 2020.



Antes de someter al paciente a una de las distintas intervenciones quirúrgicas, se debe informar de las posibles complicaciones que pueden ocurrir, tanto en el preoperatorio temprano como en fases más tardías (Tabla 7.16).

La frecuencia en la aparición de dichas complicaciones depende de la técnica quirúrgica aplicada, siendo los vómitos la complicación más frecuente en las técnicas restrictivas, y los déficits nutricionales, en las malabsortivas.

FASE	COMPLICACIÓN
Fase 1 1-6 semanas tras cirugía	- Sangrado, dehiscencia de suturas, perforación, obstrucción, infección herida quirúrgica o abscesos - TEP, IAM, infección respiratoria
Fase 2 7-12 semanas	Vómitos persistentes (a diario): - Estenosis a nivel de la anastomosis - Úlceras marginales de la anastomosis - Intolerancias alimentarias, mala adaptación alimentaria Síndrome de Dumping (especialmente en <i>bypass</i> gástrico) Hipoglucemia Diarrea - Esteatorrea - Sobrecrecimiento bacteriano
Fase 3 > 12 semanas	- Déficits nutricionales y alteraciones metabólicas, desnutrición proteica - Litiasis renal por hiperoxaluria - Colelitiasis - Obstrucción intestinal por bridas y hernias internas - Reflujo y esofagitis (especialmente en gastrectomía tubular)

Tabla 7.16. Complicaciones de la cirugía bariátrica.

Cirugía metabólica

El conocimiento de la mejoría del control de la DM y el resto de FRCV tras cirugía bariátrica, incluso antes de que se produzca la pérdida de peso, puso de manifiesto la posible utilidad de estas técnicas quirúrgicas para mejorar el control de la DM 2.

Actualmente, la *American Diabetes Association* (ADA, 2024) indica que la cirugía bariátrica debería recomendarse a pacientes con obesidad grado I (IMC ≥ 30 kg/m²) y diabetes *mellitus* tipo 2 que no alcanzan un adecuado control glucémico con los tratamientos farmacológicos orales e inyectables (incluyendo la insulina), consiguiéndose una tasa de remisión de la DM 2 tras 1-5 años del 30-63% tras *bypass* gástrico en Y de Roux.

Además de la mejoría del control glucémico, la cirugía metabólica reduce la incidencia de enfermedad microvascular y produce mejoría del riesgo de enfermedad cardiovascular.

7.4. Principios generales de nutrición

Una alimentación saludable debe ser aquella que reúna las siguientes cualidades: sea completa (aporta todos los nutrientes), equilibrada (reparto adecuado entre los distintos nutrientes) (Tabla 7.17), suficiente (cantidad adecuada para conseguir el normopeso y el adecuado crecimiento), variada

(incluir distintos alimentos de cada uno de los grupos) y adaptada (según la edad, el sexo, la talla, las preferencias y el estado de salud).

DIETA EQUILIBRADA	
Hidratos de carbono 55%: Azúcares simples < 10% Proteínas 10-15%	Grasas 30-35%: - Saturadas < 10% - Monoinsaturadas 15-20% - Poliinsaturadas < 10% - Colesterol < 300 mg/día

Tabla 7.17. Proporción de macronutrientes de una dieta equilibrada.

Macronutrientes

Los macronutrientes son los carbohidratos, las grasas y las proteínas.

- Los **carbohidratos** constituyen el mayor componente de la dieta. Aportan energía (4 kcal/g) a las células, especialmente a las del cerebro, que es un órgano glucosa-dependiente. Se recomienda el consumo preferente de los complejos o de absorción lenta (p. ej., almidones) y evitar el exceso de los de absorción rápida (monosacáridos y disacáridos).
- Las **grasas** suponen la mayor fuente de energía (9 kcal/g) **MIR 18-19, 47**, participan en el desarrollo tisular (son un componente esencial en las membranas celulares), en la producción de hormonas esteroideas y ácidos biliares, y facilitan la absorción de vitaminas liposolubles. Se clasifican en:
 - Saturadas**, fundamentalmente con un origen animal.
 - Monoinsaturadas** (tienen un doble enlace), que proceden del aceite de oliva y vegetales.
 - Poliinsaturadas** (con más de dos dobles enlaces), dentro de las que se incluyen los ácidos grasos poliinsaturados de la rama $\omega 6$ (procedentes del ácido linoleico) y la rama Ω -3 (ácido eicosapentaenoico [EPA], docosahexaenoico [DHA] y el ácido α -linolénico) de grasas vegetales y pescado azul.
- Las **proteínas** constituyen el principal componente estructural de células y tejidos y, en algunas circunstancias, pueden utilizarse como fuente de energía (4 kcal/g). Una ingesta proteica adecuada debe contener un aporte suficiente de aminoácidos esenciales (no pueden sintetizarse en el organismo) y de nitrógeno para que el organismo pueda sintetizar los aminoácidos no esenciales.

Mientras que las proteínas de los huevos, los lácteos y las carnes aportan todos los aminoácidos, una dieta basada exclusivamente en cereales o legumbres (con la excepción de la soja, que contiene todos los aminoácidos esenciales) puede ser deficitaria en algunos.

Micronutrientes

Además de las necesidades energéticas y estructurales, existe una serie de minerales, oligoelementos y vitaminas que son necesarios en pequeñas cantidades para el buen funcionamiento del organismo (Tabla 7.18 y Tabla 7.19).

Recuerda

- El sangrado de encías en un paciente con riesgo nutricional debe sugerir un posible déficit de vitamina K o de vitamina C, pudiendo diferenciar ambos valorando la coagulación (tiempo de protrombina alterado en el déficit de vitamina K).

OLIGOELEMENTO	FUNCIÓN	DEFICIENCIA
Hierro	Transporte de oxígeno	Anemia microcítica, glositis, astenia
Cobre	Cofactor de ceruloplasmina	Deterioro mental, hipotermia, anemia microcítica, neutropenia
Flúor	Protección caries dental	Desarrollo de caries
Magnesio	Asociado a la función de más de 300 enzimas implicadas en el metabolismo de carbohidratos y proteínas	Parestesias, tetania, convulsiones
Zinc	Cofactor de enzimas	Retraso del crecimiento, hipogonadismo, alteración del gusto y el olfato, dermatitis nasolabial, cicatrización enlentecida, alopecia, acrodermatitis enteropática

Tabla 7.18. Funciones y estados patológicos de los principales oligoelementos ▶ MIR 15-16, 41.

VITAMINA	FUNCIÓN	DEFICIENCIA	TOXICIDAD
Hidrosolubles	Vitamina B ₁ o tiamina	Beri-beri, encefalopatía de Wernicke (suplementación previa a iniciar aportes de suero glucosado en un paciente desnutrido)	
	Niacina	Pelagra: diarrea, dermatitis, demencia	
	Vitamina B ₆ o piridoxina	Polineuropatía, dermatitis, glositis	Ataxia y neuropatía sensitiva
	Ácido fólico	Anemia macrocítica, trombopenia, leucopenia, glositis, diarrea	
	Vitamina B ₁₂	Anemia perniciosa, polineuropatía, glositis	
	Vitamina C	Escorbuto (hiperquetatosis folicular, petequias, sangrado gingival)	
Liposolubles	Vitamina A	Ceguera nocturna, xeroftalmia, hiperqueratosis folicular, retraso del crecimiento, esterilidad masculina	Cefalea (seudomotor <i>cerebri</i>), astenia, hipercalcemia
	Vitamina D	Raquitismo y osteomalacia	Hipercalcemia
	Vitamina E	Anemia hemolítica, retinopatía, polineuropatía	
	Vitamina K	Aumento de tiempos de coagulación, sangrado	Ictericia neonatal

NAD: nicotinamida-adenina-dinucleótido.

Tabla 7.19. Funciones y estados patológicos de las principales vitaminas.

Las **dietas vegetarianas** (se excluye la carne y el pescado, pero se acepta el consumo de lácteos y huevos: lactovegetariana, ovolactovegetariana) y las **dietas veganas** (se excluye carne, pescado, lácteos y huevos, pero se acepta el consumo de miel), se consideran nutricionalmente completas si se realizan de una manera adecuada.

Sus beneficios son que se disminuye el aporte de grasas saturadas y aumenta la ingesta de frutas, verduras, cereales y legumbres, lo que puede reducir el riesgo de padecer determinadas enfermedades (cardiopatía isquémica, DM tipo 2, obesidad y ciertos tipos de cáncer).

En relación con el aporte de **aminoácidos esenciales**, la dieta vegetariana los aportará mediante los lácteos y los huevos; en el caso de la dieta vegana pueden conseguirse a través de la soja y combinando adecuadamente las legumbres y los cereales.

Los aportes de **hierro** pueden obtenerse de productos de origen vegetal, pero precisan mejorar la absorción a través de facilitadores como la vitamina C o el ácido cítrico.

Por último, la **vitamina B₁₂** solo se encuentra en productos de origen animal por lo que, en el caso de las dietas veganas precisarán su aporte extra en forma de productos enriquecidos (cereales) o directamente como suplementos.

Valoración del estado nutricional

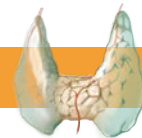
La prevalencia de desnutrición en la población española hospitalizada es del 24%, alcanzando el 37% en la población mayor de 70 años. La desnutri-

ción complica cualquier situación médica, aumentando la morbilidad, la estancia media hospitalaria y los costes.

La **sarcopenia**, especialmente en ancianos, condiciona mayor riesgo de caídas y fragilidad, disminuyendo su autonomía. Por ello, es muy importante realizar una correcta valoración nutricional y establecer un plan de soporte nutricional en aquellos pacientes que presenten desnutrición o riesgo de desnutrición (Figura 7.7).



Figura 7.7. Cribado nutricional y valoración del estado nutricional.



Cribado nutricional

Existen diferentes métodos de cribado validados que permiten detectar de manera precoz a los pacientes en riesgo de desnutrición o con desnutrición ya establecida. Deben realizarse en el **paciente hospitalizado** al ingreso y en el **paciente ambulatorio con riesgo** de desnutrición.

Los diferentes métodos de cribado deben tener en cuenta, al menos, los siguientes elementos:

- Índice de masa corporal (IMC).
- Pérdida de peso reciente no voluntaria (índice aislado más importante para valorar el estado nutricional).
- Disminución de la ingesta alimentaria reciente.
- Gravedad de la enfermedad asociada en la desnutrición relacionada con enfermedad.

Algunos de los métodos de cribado más empleados son:

- **Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)**. Recomendado especialmente para pacientes de la comunidad. Clasifica el riesgo de desnutrición en riesgo bajo (0 puntos), riesgo medio (1 punto), riesgo alto (≥ 2 puntos). Según el mismo, se establece una guía de manejo.
- **Nutrition Risk Screening 2002 (NRS 2002)**. Recomendado especialmente para pacientes hospitalizados. Considera al paciente con riesgo nutricional con una puntuación ≥ 3 . Con puntuación < 3 se requiere repetición semanal del cribado.
- **Mini-Nutritional Assessment (MNA)**. Recomendado en el paciente anciano, tanto en domicilio como institucionalizado. Tiene una primera parte de cribado. Si la puntuación es ≤ 11 , indica riesgo nutricional y hay que ampliar el test para una valoración nutricional completa.
- **Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ)**. Recomendado en pacientes hospitalizados.

Valoración nutricional

En aquellos pacientes en los que el cribado nutricional haya sido positivo, se debe realizar una valoración nutricional completa para diagnosticar, clasificar y cuantificar la desnutrición, en la que se incluya (Figura 7.7):

- Historia clínica, datos sociales/económicos, farmacológica y dietética detallada.
- Exploración física, con especial atención a los parámetros antropométricos (peso, talla, pliegues cutáneos, perímetros de brazo, pantorrilla y cintura).
- Determinaciones analíticas:
 1. Proteínas viscerales: sintetizadas por el hígado, representan una medición indirecta de la masa proteica corporal. Sus valores pueden estar influidos por causas no nutricionales (cambios en la volemia, alteración de la función hepática y renal, etc.), y están considerados como reactantes de fase aguda inversa (sus valores son más bajos en estados inflamatorios, en los que la PCR está elevada).
 - › Albúmina (vida media: 20 días).
 - › Transferrina (vida media: 10 días).
 - › Prealbúmina (vida media: 2 días).
 - › Proteína ligadora de retinol (vida media: 10 horas).
 2. Parámetros inflamatorios: PCR.
 3. Minerales, vitaminas y oligoelementos.
 4. Colesterol total.
 5. Hemograma, con especial interés en el recuento linfocitario.
 6. Balance de nitrógeno: evalúa el equilibrio entre la degradación proteica y la reposición exógena.

- Otras (en función de la disponibilidad). Función muscular medida mediante dinamometría, técnicas de composición corporal con impedanciometría bioeléctrica.
- Debido a que ninguno de los parámetros nutricionales de forma aislada, tiene suficiente sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico de desnutrición, existen diferentes métodos clínicos validados para realizar la valoración nutricional del paciente, entre los que se encuentran:
- **Valoración subjetiva global**. Basada en la historia clínica y en la exploración física, clasifica al paciente en tres estados: A (bien nutrido), B (sospecha de desnutrición o desnutrición moderada) y C (desnutrición grave).
 - **MNA**. Ampliando la parte del cribado del test, sirve para realizar una valoración nutricional en el paciente anciano, incluyendo aspectos físicos, mentales y un cuestionario dietético. Considera al paciente desnutrido con una puntuación total < 17 puntos, y en riesgo de desnutrición si tiene entre 17-23,5 puntos ▶ MIR 13-14, 166.

Recuerda

- Como parámetro aislado, la pérdida de peso no voluntaria es el índice más importante para valorar el riesgo de desnutrición de un individuo.

Clasificación de la desnutrición

La valoración nutricional permitirá establecer el diagnóstico de desnutrición. Clásicamente se describían dos síndromes, el **marasmo** (desnutrición calórica) y el **kwashiorkor** (desnutrición proteica).

En la práctica clínica, la mayoría de los estados de desnutrición son una combinación de desnutrición calórico-proteica, por lo que hoy en día se tiende a clasificar la desnutrición en virtud de la etiología del proceso y del grado de inflamación, estableciéndose tres síndromes de desnutrición:

- **Desnutrición relacionada con el ayuno** (ayuno crónico, anorexia nerviosa).
- **Desnutrición relacionada con la enfermedad crónica** (insuficiencia renal, respiratoria, hepática, cardíaca, obesidad sarcopenia).
- **Desnutrición relacionada con la enfermedad y lesiones agudas** (infecciones graves, quemaduras, politraumatismos).

La **American Society for Parenteral and Enteral Nutrition** (ASPEN) agrupa a los pacientes en cada uno de estos síndromes, clasificándolos en desnutrición grave o no grave según la presencia y el rango de las siguientes características:

- Pérdida de peso.
- Ingesta calórica insuficiente.
- Pérdida de grasa subcutánea.
- Pérdida de masa magra.
- Presencia de acúmulo de líquidos y su localización (edemas y/o ascitis), producido por la disminución de la presión osmótica del plasma en déficits proteicos graves.
- Disminución de la capacidad funcional (medida por dinamometría).

Si el paciente presenta dos o más de estas características, puede diagnosticarse de desnutrición.

En 2019 surgieron los **criterios GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition)** para estandarizar y unificar los criterios diagnósticos de desnutrición.

Para el diagnóstico de desnutrición según criterios GLIM, se deben llevar a cabo dos pasos: un cribado del riesgo nutricional y un segundo paso con valoración diagnóstica y establecimiento de la gravedad. Para el cribado del riesgo nutricional se pueden utilizar las herramientas de cribado comentadas previamente: MUST, NRS-2002 o MNA.

Tras identificar a los pacientes en riesgo de desnutrición, se establecen criterios fenotípicos y etiológicos, y se deben de cumplir al menos un criterio fenotípico y uno etiológico para el diagnóstico de desnutrición.

• Criterios fenotípicos:

- Pérdida de peso no intencionada > 5% en los últimos 6 meses o > 10% en más de 6 meses.
- IMC bajo: en < 70 años IMC < 20 kg/m² y en > 70 años IMC < 22 kg/m².
- Disminución de la masa muscular, pudiendo medirse por técnicas como bioimpedanciometría, DEXA, o la masa grasa apendicular en pruebas de imagen, así como técnicas que midan funcionalidad como el dinamómetro de Hammar. Podría utilizarse como alternativa mediciones de circunferencia de pantorrilla, en caso de no disponer de las otras técnicas.

• Criterios etiológicos:

- Ingesta disminuida: ≥ 50% de requerimientos energéticos durante más de 1 semana o cualquier reducción durante > 2 semanas o cualquier afectación gastrointestinal que disminuya la absorción de alimentos.
- Carga inflamatoria por enfermedad de base: engloba lesión aguda (cirugía, traumatismo grave, grandes quemados) y enfermedades crónicas (fibrosis pulmonar, insuficiencia hepática, EPOC, insuficiencia cardíaca).

Recuerda

- Para el diagnóstico de desnutrición según criterios GLIM debe cumplirse al menos un criterio fenotípico y uno etiológico.

Tras diagnosticar malnutrición, se utilizan los criterios fenotípicos para clasificar la gravedad (Tabla 7.20).

CRITERIOS FENOTÍPICOS. GRADO DE GRAVEDAD DE LA DESNUTRICIÓN			
	% pérdida de peso	IMC	Disminución de masa muscular
Grado 1: desnutrición moderada	5-10% en 6 meses 10-20% en > 6 meses	< 20 kg/m ² si < 70 años < 22 kg/m ² si ≥ 70 años	Leve-moderada
Grado 2: desnutrición grave	> 10% en 6 meses > 20% en > 6 meses	< 18,5 kg/m ² si < 70 años < 20 kg/m ² si ≥ 70 años	Grave

Tabla 7.20. Criterios fenotípicos. Grado de gravedad de la desnutrición
► MIR 22-23, 161.

Evaluación de los requerimientos

Los requerimientos energéticos dependen del gasto energético basal (cantidad de energía que se consume en reposo y en ayunas), gasto energético necesario para la asimilación de nutrientes y la actividad física.

El gasto energético basal se puede calcular mediante varios métodos, entre los que destacan:

- **Calorimetría indirecta.** Utiliza el consumo de oxígeno y la eliminación de dióxido de carbono. Es el método más exacto, pero también el más caro y menos disponible.
- **Ecuación de Harris-Benedict.** Utiliza varios parámetros como el peso, la talla y la edad. Aplicando un factor de corrección por grado de estrés metabólico y/o actividad física, calcula el gasto energético total.

Otra forma de calcular los requerimientos energéticos totales es de manera empírica (Tabla 7.21), aplicando más o menos calorías por peso según la situación clínica y el grado de estrés del paciente. En el aporte calórico total deben incluirse tanto las calorías no proteicas como las proteicas, con una relación variable según el grado de estrés (cuanto mayor es el estrés, mayor es el aporte de proteínas en relación al aporte calórico total).

GRADO DE ESTRÉS	kcal/kg DE PESO	g PROTEÍNAS/kg/DÍA
Leve	25	1,1
Moderado	30	1,3-1,5
Grave	35	1,7
Muy grave	40	1,8-2,0

Tabla 7.21. Requerimientos calóricos y proteicos según el grado de estrés.

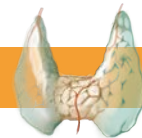
Alimentación básica adaptada y suplementos nutricionales orales

Cuando no exista contraindicación para el uso del tracto digestivo y siempre que la deglución sea segura y eficaz, la vía de elección para el soporte nutricional será la vía oral. Se realizará una adaptación de la alimentación a las características del paciente según sus necesidades (p. ej., dieta triturada, dieta pobre en grasas, dieta baja en proteínas, dieta baja en potasio, etc.).

Además, siempre que la ingesta de la dieta no sea suficiente para cubrir los requerimientos calóricos y proteicos calculados para el paciente, se recurrirá al tratamiento mediante suplementos nutricionales orales (SNO). Estos son preparados nutricionales, completos o no en cuanto a su composición, que complementan una dieta oral insuficiente.

Los SNO se clasifican según distintas cualidades:

- Según la **energía** que aporta:
 - Normocalóricos: aportan 1 kcal/mL.
 - Hipercalóricos: aportan entre 1,1-2 kcal/mL.
- Según el **aporte de proteínas**:
 - Normoproteicos: aporte de proteínas entre el 14-18% del valor calórico total.
 - Hiperproteicos: aporte de proteínas igual o superior al 18% del valor calórico total.
- Según el aporte de **fibra**:
 - Con fibra: puede aportar fibra soluble, insoluble o una mezcla de ambas.
 - Sin fibra: carece de fibra en su composición.
- Según la **complejidad** de las proteínas:
 - Polimérica: son proteínas intactas.
 - Oligomérica: puede ser peptídica (hidrolizado de proteínas) o monomérica (aminoácidos libres). Está enfocada a fases iniciales de nutrición en el síndrome de intestino corto.



Existe una amplia gama de SNO disponibles según las características mencionadas. No obstante, en la práctica habitual, se emplean también fórmulas específicas en función de la patología que presente el paciente. Las características de los SNO empleados en las patologías más prevalentes quedan resumidas a continuación (Tabla 7.22).

PATOLOGÍA	CARACTERÍSTICAS DEL SNO
Insuficiencia renal avanzada (prediálisis)	Pobre en proteínas (0,6-0,8 g/kg/día) y electrolitos (potasio, fosfato)
Insuficiencia renal terminal (diálisis)	Normal-alto en proteínas (1,2-1,5g/kg/día), baja en electrolitos (potasio, fosfato)
Diabetes mellitus	Hidratos complejos de bajo índice glucémico, alto contenido en fibra soluble y ácidos poliinsaturados (omega 3 y 6 de pescados) y monoinsaturados (omega-9 aceite oliva)
Insuficiencia hepática	Pobre en proteínas (bajo contenido aminoácidos aromáticos y alto en ramificados)
Insuficiencia respiratoria	Alto en grasas y bajo en carbohidratos (mejora la hipercapnia)
Crítico (sepsis, grandes quemados), periquirúrgico	Alto en fibra soluble, calorías y proteínas. Formulas inmunomoduladoras (arginina, glutamina, ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y nucleótidos)
Paciente oncológico	Alto en calorías y proteínas. Formulas inmunomoduladoras (arginina, glutamina, ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y nucleótidos)

Tabla 7.22. Formulas específicas en patologías más prevalentes.

■ Nutrición enteral

La vía enteral siempre es la de elección para administrar soporte nutricional artificial, cuando es posible. La vía preferida es la oral, reservando los accesos gástricos o intestinales (a través de sondas nasogástricas o nasoyeyunales, o bien gastrostomía o yeyunostomía) cuando la anterior no sea posible o suficiente (Figura 7.7).

La nutrición enteral ha demostrado ventajas respecto a la nutrición parenteral en cuanto a coste económico, efecto trófico sobre la mucosa intestinal y menor número de posibles complicaciones graves (alteraciones hidroelectrolíticas e infecciones, entre otras). Las fórmulas empleadas en nutrición enteral se clasifican de la misma manera que los SNO.

Recordar

- La vía de elección para el soporte nutricional, siempre que sea posible, es la enteral por vía oral, reservando los accesos gástricos o intestinales para cuando la anterior no sea posible.

Indicaciones

De manera general, la nutrición enteral está indicada en pacientes con indicación de soporte nutricional que no pueden alcanzar los requerimientos nutricionales adecuados mediante la ingesta oral y que mantienen un tracto gastrointestinal funcional y accesible.

Actualmente, se recomienda la nutrición enteral precoz (primeras 24-48 horas) en el paciente crítico, habiéndose demostrado que acorta el período de íleo y disminuye el número de infecciones y la estancia hospitalaria.

Contraindicaciones

En general, cuando el tránsito gastrointestinal no esté funcionando ni accesible. Algunas contraindicaciones son **obstrucción intestinal, íleo paralítico, peritonitis difusa, isquemia gastrointestinal, vómitos incoercibles, diarrea severa, fistula de alto débito de localización distal, hemorragia digestiva grave, imposibilidad de acceso al tubo digestivo**, entre otras.

Vía de acceso

Será preferiblemente oral siempre que no haya alteraciones (neurológicas o mecánicas) en la deglución. Se optará por sonda cuando la vía oral no sea posible o sea insuficiente para cubrir los requerimientos orales. El tipo de sonda dependerá del tiempo estimado de duración y del riesgo de broncoaspiración (Figura 7.8) ▶ MIR 17-18, 94.

Administración

Según el acceso, diferenciamos dos tipos:

- Acceso gástrico.** Permite la administración de forma intermitente, con bolos administrados en 10-15 minutos, de 200-300 mL cada bolo, entre 4-8 veces/día hasta cubrir los requerimientos, o en perfusión continua en casos seleccionados (pacientes críticos y otros con disminución de la motilidad o la capacidad gástrica).
- Acceso intestinal (yeyuno).** Se utiliza en casos en los que haya imposibilidad de utilizar el acceso gástrico (obstrucción del píloro, gastroparesia, alto riesgo de broncoaspiración). Suele necesitar apoyo con técnicas radiológicas para asegurar su adecuada colocación. La administración se realiza de forma continua, mediante bomba de perfusión o gravedad, durante un período variable entre 8-24 horas.

Recordar

- La administración de nutrición enteral en acceso gástrico puede ser en bolo o continua. La administración en acceso intestinal obliga a administración continua.

Complicaciones

Las principales complicaciones pueden agruparse en cuatro grupos: mecánicas, digestivas, infecciosas y metabólicas.

● Complicaciones mecánicas

Las complicaciones mecánicas pueden ser de cinco tipos:

- Obstrucción de la sonda.** A casusa de la presencia de tapones de moco, nutrición o medicación en la vía. Para prevenirla, debe lavarse la sonda con agua siempre después de administrar la nutrición o la medicación.
- Insertión de la sonda en vía respiratoria.** Debe verificarse siempre la correcta colocación de la sonda mediante una radiografía de tórax antes de iniciar la infusión de alimentación.
- Extracción/migración de la sonda.** Es producida por vómitos o manipulación de la sonda por el paciente con bajo nivel de consciencia. En estos casos, de precisar mantener el soporte nutricional más tiempo, se debe valorar la colocación de gastrostomía/yeyunostomía para evitar episodios de broncoaspiración.

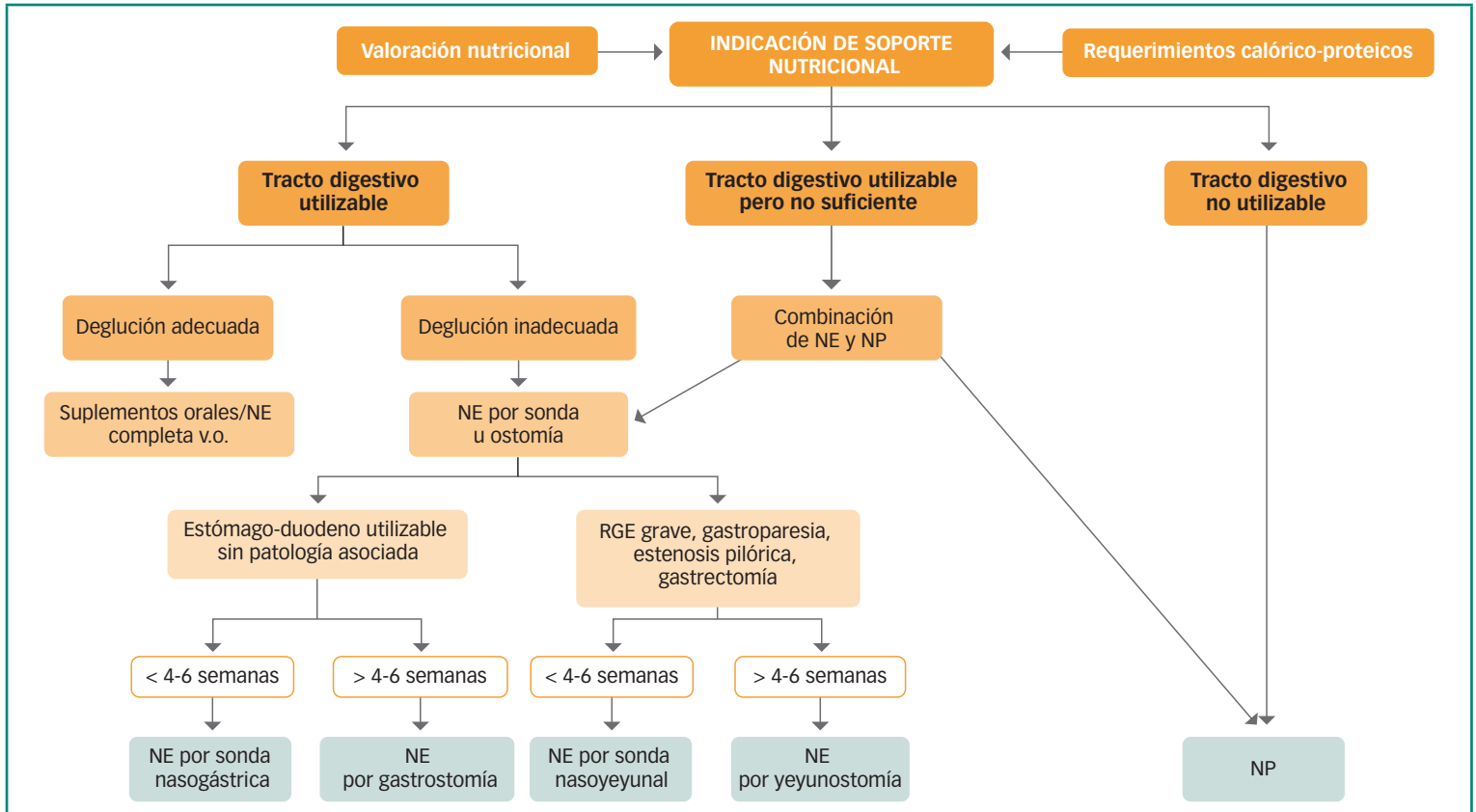


Figura 7.8. Selección de la vía de administración de soporte nutricional. NE: nutrición enteral; NP: nutrición parenteral.

- **Erosiones nasales/necrosis de la nariz.** Debida al uso de sondas rígidas con decúbito prolongado. Debe variarse con frecuencia la posición de fijación y usar sondas flexibles de pequeño calibre.
- **Irritación de la piel periestomía.** A causa del mal ajuste del tope externo de la gastrostomía o la infección del estoma. Debe asegurarse adecuar el tope de la gastrostomía, que quede pegada a la pared abdominal sin llegar a presionar. Se debe verificar el adecuado llenado del globo interno. En casos de infección, será preciso utilizar un tratamiento antibiótico.

● Complicaciones digestivas

Las complicaciones digestivas pueden ser: diarrea y náuseas o vómitos.

- **Diarrea.** Se trata de la complicación más común y la principal causa de suspensión de la nutrición enteral. La diarrea en contexto de nutrición enteral puede ser debida al tipo de fórmula empleada (hiperosmolaridad, intolerancia a lactosa, fibra insoluble, grasas), a la técnica de administración (velocidad de infusión, temperatura de la nutrición), a una contaminación bacteriana de la nutrición, a la administración de fármacos o la infección gastrointestinal. Para prevenir o tratar la diarrea según la causa, se debe, respectivamente: modificar la dieta empleada (usar fórmulas sin lactosa, con menos osmolaridad y grasas, con fibra soluble o sin fibra), cambiar la técnica de administración (reducir la velocidad de administración y atemperar la fórmula antes de infundir), disminuir el riesgo de contaminación (administrar la alimentación desde el contenedor original y sustituir los sistemas cada 24-48 horas), revisar la medicación (retirar los fármacos concomitantes que puedan causar diarrea) y descartar la infección por *Clostridium difficile* (realizar coprocultivo con determinación de toxina y, en caso de confirmarse, administrar tratamiento antibiótico específico).

- **Náuseas o vómitos.** Sus causas y su manejo son similares a los casos de aspiración.

● Complicaciones infecciosas

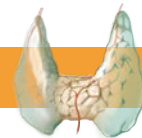
Las complicaciones infecciosas se reducen a la **aspiración por reflujo de la nutrición enteral (neumonía aspirativa)**. Puede producirse por una mala colocación de la sonda, por presencia de náuseas/vómitos, disfunción del esfínter esofágico inferior, problemas de vaciamiento gástrico o mala colocación del paciente. Además, existen factores de riesgo que pueden favorecer la aspiración como la alteración del nivel de conciencia, la enfermedad neurológica, la alteración del reflejo de deglución o la ventilación mecánica.

Para evitarla, debe verificarse la adecuada colocación de la sonda antes de infundir la nutrición, administrar antieméticos si existe vaciado gástrico enlentecido, evitar medicamentos que disminuyan el tono del esfínter esofágico inferior, infundir a una velocidad lenta con bomba, de forma continua, y mantener al paciente incorporado a 30-40 grados durante la infusión. En casos graves, hay que valorar la colocación de una sonda pospilórica (sonda nasoyeyunal, yeyunostomía).

● Complicaciones metabólicas

Son la deshidratación hipertónica (administrar agua libre), sobrehidratación (restricción hídrica), hiperglucemia (empleo de fórmulas específicas de diabetes), hipoglucemia (evitar retirada brusca de la alimentación), trastornos electrolíticos (reposición y modificación de fórmula), síndrome de realimentación.

Las principales complicaciones metabólicas y su tratamiento se resumen en la **Tabla 7.23**.



COMPLICACIÓN	TRATAMIENTO
Deshidratación hipertónica	Administrar agua libre
Sobrehidratación	Restricción hídrica
Hiperblucemia	Empleo de fórmulas específicas de diabetes
Hipoglucemia	Evitar retirada brusca de la alimentación
Trastornos electrolíticos	Reposición y modificación de fórmula

Tabla 7.23. Principales complicaciones metabólicas y su tratamiento.

■ Nutrición parenteral

La nutrición parenteral se puede administrar a través de:

- Vías periféricas (**nutrición parenteral periférica**) en períodos cortos, menos de 5-7 días, con osmolaridad < 850 mOsm/L, ya que, a largo plazo, produce flebitis.
- - Vías centrales (**nutrición parenteral central**), en cuyo caso, hay que reservar la vía para la nutrición o, si es de varias luces, dejar una luz exclusivamente para ello.

Existe la posibilidad de nutrición parenteral domiciliaria.

Indicaciones

La nutrición parenteral está indicada en aquellas situaciones en las que el tracto gastrointestinal es inaccesible, no funcionante (íleo/obstrucción/isquemia intestinal, vómitos o diarrea incoercible), insuficiente (resección intestinal masiva, enteritis rádica) o haya necesidad de reposo intestinal (fistula enterocutánea de alto débito: > 500 mL/día), y siempre que se prevea que esta situación pueda prolongarse durante más de 5-7 días en adultos normonutridos, o 3-4 días en adultos desnutridos o en niños

► MIR 15-16, 87.

Contraindicaciones

Está contraindicada cuando la vía enteral es adecuada o el riesgo de nutrición parenteral total (NPT) es mayor que el beneficio. La nutrición parenteral está contraindicada en pacientes con una esperanza de vida muy reducida (< 3 meses) o inestabilidad hemodinámica.

Administración

En pacientes hospitalizados se administra en perfusión continua en 24 horas. En el caso de nutrición parenteral domiciliaria, se prefiere la administración cíclica frente a la continua (pasar el preparado el 16 horas a ritmo más rápido para dejar horas de descanso), ya que permite a los pacientes mayor libertad, y parece que se asocia a menor tasa de hepatopatía a largo plazo.

Complicaciones

Pueden provocar complicaciones metabólicas, mecánicas o infecciosas.

- Al iniciar la administración de nutrición parenteral, puede producirse tendencia a hiperglucemia, por lo que se precisa aumentar los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos y tras la retirada puede haber hipoglucemia, por lo que se debe monitorizar la glucemia estrechamente.

- Alteraciones electrolíticas que hay que monitorizar, elevación del BUN por exceso de proteínas, alteración hepática por esteatosis y colestasis (disminuir las calorías totales si sucede, o emplear preparados lipídicos estructurados u otros ricos en ω-3).
- Las derivadas del acceso central (sepsis por catéter, trombosis, neumotórax, etc.).

■ Síndrome de realimentación

Se trata de la complicación más grave asociada a la nutrición artificial. Es una condición fisiológica potencialmente grave que ocurre en pacientes severamente malnutridos (ayuno prolongado, alcoholismo, adicción a drogas, anorexia nerviosa) ► MIR 12-13, 64.

El desencadenante principal es el cambio de un estado catabólico a uno anabólico, lo cual es una reacción fisiológica normal que ocurre en la fase inicial de realimentación.

El catabolismo produce una pérdida de iones intracelulares, lo que da como resultado un incremento transitorio de niveles circulantes, seguido de una pérdida sistémica debido a una excreción urinaria aumentada intercambiándolos por sodio.

Estas alteraciones hidroelectrolíticas de base son agravadas cuando se pasa a un estado anabólico con el aporte de carbohidratos, proteínas, agua y electrolitos a través de la alimentación.

Aunque ocurre en todos los tipos de soporte nutricional, el riesgo es mayor con la nutrición enteral o parenteral.

Las alteraciones bioquímicas y clínicas del síndrome de realimentación ► MIR 19-20, 83; MIR 18-19, 92 suelen aparecer con mayor frecuencia en los tres primeros días tras el inicio del soporte nutricional, e incluyen:

- **Hipopotasemia.** Por aumento de recaptación celular de potasio por absorción de glucosa y aminoácidos.
- **Hipofosfatemia.** Debida a la fosforilación de la glucosa y otras moléculas.
- **Hipomagnesemia.** Por captación celular.
- **Hiperglucemia:** Debido a cierta resistencia a la insulina y alteración de la liberación de la misma.
- **Retención salina e hídrica.** Inducen edema y fallo cardíaco, que puede agravarse en casos de antecedentes de cardiopatía o déficit de tiamina.
- **Diarrea.** En casos de malnutrición severa con atrofia de mucosa intestinal.

La administración profiláctica de fosfato y tiamina en pacientes de riesgo parece ser efectiva para prevenir la hipofosfatemia, el síndrome de realimentación y la mortalidad.

También se aconseja corregir los déficits de potasio y/o magnesio en caso de estar presentes, restringir el aporte hidrosalino al mínimo necesario para evitar la sobrecarga hídrica e iniciar el soporte nutricional con menos del 50% de los requerimientos energéticos del paciente, con incrementos graduales en períodos de 5-10 días.

Casos clínicos

Varón de 46 años derivado a consulta de especialidad desde Atención Primaria para valoración y tratamiento de hipercolesterolemia. El paciente refiere antecedentes familiares de cardiopatía isquémica en rama paterna con IAM a los 40 años en padre y a los 50 años en tío paterno. Tiene dos hermanos con hipercolesterolemia sin enfermedad cardiovascular manifiesta. No es fumador. A la exploración física destacan una cifra de PA en consulta de 125/80 mmHg, la presenciade xantelasmas palpebrales y xantomas tendinosos. No presenta soplos arteriales a la auscultación de ningún territorio vascular. Analíticamente presenta el siguiente perfil lipídico: colesterol total, 360 mg/ dL; LDL, 215 mg/ dL; HDL, 45 mg/dL; triglicéridos, 140 mg/dL. ¿Cuál es el diagnóstico del paciente?

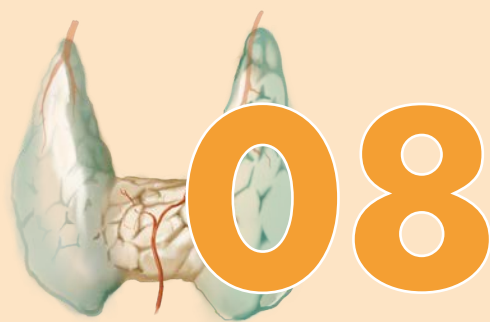
- 1) Hipercolesterolemia familiar poligénica.
- 2) Hipercolesterolemia familiar combinada.
- 3) Hipercolesterolemia familiar monogénica homocigota.
- 4) Hipercolesterolemia familiar monogénica heterocigota.

RC: 4

A la hora de realizar el diagnóstico diferencial entre las diferentes formas de hipercolesterolemia primaria, hay que fijarse en las cifras de colesterol, la presencia o no de hipertrigliceridemia y el descenso de HDL, los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y la exploración física, puesto que la presencia de xantomas tendinosos es exclusiva de la hipercolesterolemia familiar monogénica y no aparece en la hipercolesterolemia familiar poligénica (hipercolesterolemia primaria más frecuente) ni en la hipercolesterolemia familiar combinada, que se suele acompañar de hipertrigliceridemia y descenso de las concentraciones de colesterol HDL. Para diferenciar entre la forma homocigota y heterocigota, hay que fijarse en las concentraciones totales de colesterol (superiores a 500 mg/dL en la forma homocigota y < 500 mg/dL en la forma heterocigota) y en la edad de aparición de las manifestaciones clínicas, mucho más precoz en la forma homocigota con enfermedad cardiovascular desde la infancia y adolescencia, frente a la heterocigota, cuyas manifestaciones cardiovasculares se desarrollan a partir de la tercera década de la vida. Una vez establecido el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar monogénica heterocigota, ¿cuál sería el objetivo de tratamiento de sus cifras de LDL colesterol?

- 1) Menor de 115 mg/dL.
- 2) Menor de 100 mg/dL.
- 3) Menor de 70 mg/dL.
- 4) Menor de 55 mg/dL.

RC: 3



Trastornos del metabolismo del calcio

Orientación MIR

Se debe prestar especial atención al diagnóstico y tratamiento de la hipercalcemia y a los criterios quirúrgicos del hiperparatiroidismo primario asintomático. También es recomendable estudiar el diagnóstico diferencial de la hipocalcemia.

Preguntas MIR

► MIR 18-19, 87; MIR 18-19, 93

► MIR 17-18, 95

► MIR 15-16, 88

► MIR 13-14, 101

Conceptos clave

- ⊙ Las causas de la hipercalcemia son múltiples, sin embargo, el 90% de los pacientes presentan un hiperparatiroidismo primario por adenoma paratiroideo (causa más frecuente en el medio ambulatorio) o una hipercalcemia tumoral (causa más frecuente en el medio hospitalario).
- ⊙ Los tumores pueden producir hipercalcemia por osteólisis (mama, mieloma), secreción de PTHrP (carcinomas epidermoides), o por exceso de vitamina D (linfomas y enfermedades granulomatosas).
- ⊙ Ante un paciente con hipercalcemia, la primera prueba a solicitar es la determinación de PTH intacta, para descartar un hiperparatiroidismo primario.
- ⊙ Cualquier paciente con signos (por ejemplo, nefrolitiasis) o síntomas de hipercalcemia presenta indicación quirúrgica. Las indicaciones de cirugía en el hiperparatiroidismo primario asintomático son: edad < 50 años, calcio sérico > 11,5 mg/dL, disminución del aclaramiento de creatinina (< 60 mL/min), hipercalciuria, existencia de osteoporosis en columna lumbar, cadera, cabeza femoral o radio, o una fractura previa por fragilidad.
- ⊙ La medida más importante para el tratamiento de la hipercalcemia grave es la administración de suero salino.
- ⊙ La causa más frecuente de hipoparatiroidismo es el posquirúrgico.
- ⊙ Ante la presencia de una hipocalcemia con fósforo bajo, se debe sospechar la existencia de un déficit de vitamina D. Si el fósforo se encuentra elevado, se debe solicitar la PTH intacta, para distinguir entre un hipoparatiroidismo o un pseudohipoparatiroidismo.
- ⊙ La hipomagnesemia grave y mantenida se asocia a un descenso en la secreción de PTH intacta que conlleva la aparición de hipocalcemia. Para corregir la hipocalcemia, es fundamental la administración inicial de magnesio intravenoso, en los casos más graves, o suplementos orales.

8.1. Hipercalcemia

La hipercalcemia es relativamente frecuente y puede producirse por un aumento del recambio (resorción) óseo, una excesiva absorción de calcio a nivel gastrointestinal, o una disminución de la excreción renal de calcio.

■ Etiología

En algunas etiologías se combinan varios de los mecanismos anteriores (Tabla 8.1). Las causas más comunes son el hiperparatiroidismo primario (causa más habitual en el medio ambulatorio) y las enfermedades malignas (motivo más común en el medio hospitalario), que explican el 90% de los casos.

MEDIADA POR PTH (PTH ELEVADA O INADECUADAMENTE NORMAL EN PRESENCIA DE HIPERCALCEMIA)	Hiperparatiroidismo primario (adenoma, hiperplasia, carcinoma) Hiperparatiroidismo terciario Tratamiento con litio Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
PTH INDEPENDIENTE (PTH BAJA)	Hipercalcemia tumoral: • Mediada por PTHrP: carcinoma epidermoide • Osteólisis: mama, mieloma... • Paraneoplásica por vitamina D: linfomas
	Exceso de vitamina D: • Intoxicación por vitamina D • Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis...) • Síndrome de Williams (hipercalcemia de la infancia)
	Medicaciones: • Tiazidas (producen hipercalcemia solo en pacientes con HPP) • Exceso de vitamina A y retinoides • Teofilinas • Teriparatida
	Endocrinopatías: • Hipertiroidismo • Feocromocitoma • Insuficiencia suprarrenal
	Miscelánea: • Inmovilización prolongada • Nutrición parenteral • Síndrome de leche-alcalinos (intoxicación por carbonato de calcio)

Tabla 8.1. Causas de la hipercalcemia.

Recuerda

- La causa más frecuente de la hipercalcemia en la población general es el hiperparatiroidismo primario por adenoma de paratiroides, y en el paciente hospitalizado, las neoplasias malignas.

■ Clínica

La hipercalcemia, independientemente de su causa, produce cansancio, depresión, confusión mental, anorexia, náuseas y vómitos, estreñimiento, hipotonía, letargia, defectos reversibles del túbulo renal, diabetes insípida

nefrogénica, alteraciones electrocardiográficas (acortamiento QT) y, a veces, arritmias cardíacas.

La hipercalcemia persistente, asociada a niveles normales o altos de fosfatos, puede producir calcificación en vasos, articulaciones, córnea, riñón...

Suele existir hipercalcemia sintomática con niveles de calcio que oscila entre 11,5-12,5 mg/dL; la hipercalcemia grave (> 15 mg/dL) constituye una urgencia médica.

A continuación, se desarrollarán algunas de las causas más frecuentes de hipercalcemia.

■ Hiperparatiroidismo primario

Etiología

El **hiperparatiroidismo primario (HPP)** es la causa más frecuente de hipercalcemia en el medio ambulatorio. La prevalencia en población adulta es > 1%. Puede aparecer en cualquier edad y sexo, pero se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres mayores de 50 años.

Está causado por un adenoma paratiroideo único o múltiple en un 85% de los casos, mientras que la hiperplasia se encuentra en un 10-15% de los casos, y el carcinoma de paratiroides, en menos del 1% ▶ MIR 17-18, 95.

La mayoría de los HPP se presentan de forma esporádica. Entre un 1-5% se asocia a trastornos hereditarios (MEN-1, MEN-2A, hiperparatiroidismo familiar y síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular).

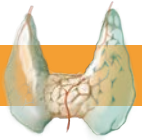
Clínica

La mayoría de los casos diagnosticados en la actualidad son asintomáticos, descubriéndose la hipercalcemia como un hallazgo analítico incidental.

Existe HTA en el 50-70% de los pacientes. Aunque controvertido, la prevalencia de úlcera péptica y gastritis están aumentadas.

Puede existir pancreatitis aguda y coledocistitis. Sin embargo, de manera clara, los dos grupos más representativos de manifestaciones clínicas son los siguientes:

- **Enfermedad ósea.** La forma más grave (osteítis fibrosa quística) es actualmente poco frecuente. Se caracteriza por la aparición de quistes óseos en los huesos largos o "tumores pardos". Otros cambios son osteopenia (que puede ser generalizada o circunscrita [cráneo en sal y pimienta]) y fenómenos de resorción subperióstica (zona radial de la falange media de los dedos de la mano) o global (clavícula). La resorción ósea afecta de manera más importante al hueso cortical que al esponjoso (Figura 8.1). La afectación ósea puede ser silente o producir dolor local e, incluso, fracturas patológicas.
- **Afectación renal.** Puede existir nefrolitiasis (cálculos de oxalato y fosfato cálcico) y nefrocalcinosis (por depósitos de cristales cálcicos que, a largo plazo, puede producir insuficiencia renal y trastornos de la concentración urinaria) (Figura 8.2).



Recordar

- En la actualidad, la mayoría de los hiperparatiroidismos primarios se diagnostican antes de que comiencen a producir sintomatología, como hipercalcemia en una analítica rutinaria.

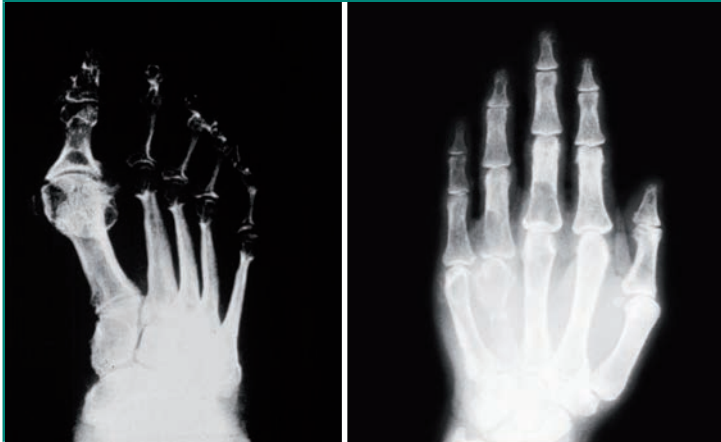


Figura 8.1. Lesiones óseas en el hiperparatiroidismo primario

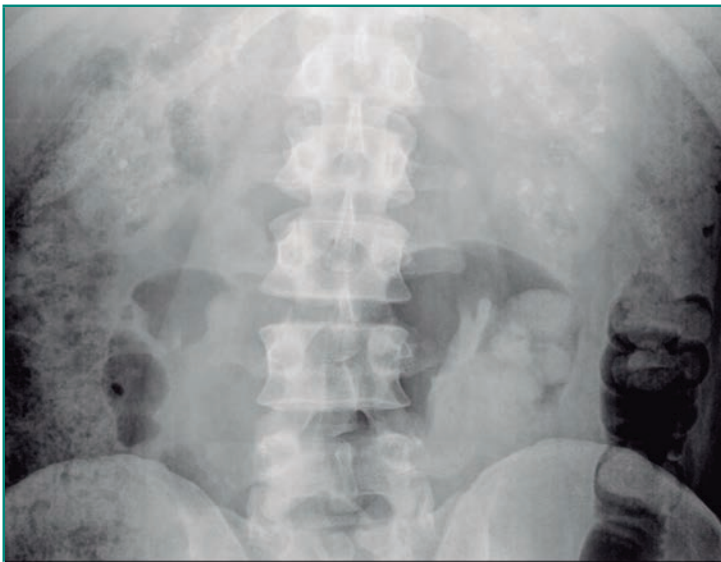


Figura 8.2. Nefrocalcinosis en el hiperparatiroidismo primario

Diagnóstico

● Diagnóstico bioquímico

- El paciente presentará **hipercalcemia acompañada de PTH elevada** (o inadecuadamente normal en presencia de hipercalcemia) o niveles de calcio en el límite superior de la normalidad acompañados de PTH elevada (hiperparatiroidismo normocalcémico) (Figura 8.3).
- Puede existir hipofosfatemia (menos frecuente si existe afectación renal) y acidosis metabólica (por eliminación de bicarbonato a nivel renal).
- Los niveles de 25(OH)D serán normales (o bajos si existe un déficit de vitamina D) y los niveles de 1,25(OH)₂ vitamina D serán normales o altos (activación de la hidroxilación renal por efecto de la PTH).
- Existe **hipercalcemia** por hiperfiltración renal de calcio. El **índice calcio/creatinina en orina** es > 0,02 y es un parámetro de gran ayuda para diferenciar el HPP de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

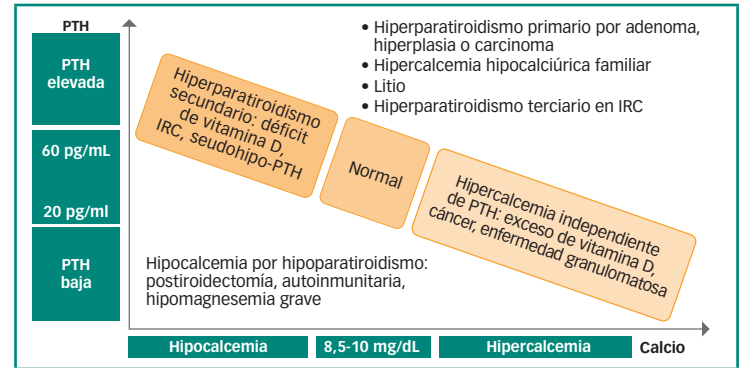


Figura 8.3. Nefrocalcinosis en el hiperparatiroidismo primario

Tratamiento

● Localización preoperatoria

Las **técnicas de localización** no deberían usarse para hacer el diagnóstico, sino para guiar al cirujano una vez que se ha realizado el diagnóstico de HPP:

- Gammagrafía** con tecnecio s-99m-sestamibi (con o sin SPECT especialmente útil si hay solo una glándula afectada, menos exacta si hay afectación multiglandular).
- Ecografía**. Junto con la gammagrafía, suelen ser las primeras técnicas de localización a realizar.
- TC o la RMN**. Son más adecuadas para localizar tejido paratiroideo ectópico.
- Arteriografía y el muestreo venoso selectivo** que se reservan para pacientes en los que los estudios no invasivos no han sido útiles.
- PET colina**.

● Cirugía de paratiroides

Se trata del único tratamiento curativo del HPP. Está indicada en todos los pacientes con síntomas clásicos del HPP (enfermedad ósea o litiasis renal o un episodio de crisis paratiroidea con hipercalcemia severa) o en pacientes asintomáticos, pero que cumplen ciertos criterios quirúrgicos (Tabla 8.2).

- Hiperparatiroidismo primario sintomático:** todos los pacientes deben remitirse a paratiroidectomía, salvo que exista contraindicación médica para la cirugía
- Hiperparatiroidismo primario asintomático:**
 - Edad < 50 años (aunque no se den otros criterios, este es indicación suficiente)
 - Calcio sérico > 1 mg/dL (0,25 mmol/L) por encima del límite superior de la normalidad
 - Afectación ósea:
 - > I. Fractura vertebral detectada por VFA, radiografía de columna o RM, o
 - > II. T-score < -2,5 en cualquier localización (lumbar, femoral o tercio distal del radio)
 - Afectación renal:
 - > I. FG estimado o CCr < 60 mL/min, o
 - > II. Nefrocalcinosis/nefrolitiasis en radiografía simple, ecografía o TC, o
 - > III. Hipercalcemia (> 250 mg/día en mujeres; > 300 mg/día en hombres)

CCr: aclaramiento de creatinina; FG: filtrado glomerular; RMN: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VFA: herramienta de morfometría vertebral.

Tabla 8.2. Indicaciones de cirugía del hiperparatiroidismo primario.

La **exploración de las cuatro glándulas** se considera el método de referencia del abordaje quirúrgico. Continúa siendo el procedimiento de elección en pacientes con pruebas de localización no concluyentes o si se sospecha afectación multiglandular.

La localización de las glándulas puede ser muy variable y el cirujano debe conocer los sitios ectópicos típicos (intratiroides, retroesofágicas, intratímicas, laterocervicales y en mediastino). Incluso en los casos de HPP no localizados, un cirujano experto encontrará la glándula o glándulas anormales en el 95% de los pacientes, en un cuello no operado previamente.

La **paratiroidectomía mínimamente invasiva** es el abordaje de elección en pacientes con afectación de una sola glándula en los que la localización preoperatoria ha sido exitosa. Tiene una tasa de curación del 95-98%. Este abordaje requiere disponer de los medios para la medición de la PTH intraoperatoria.

El procedimiento habitual en el caso de enfermedad multiglandular es **paratiroidectomía de las cuatro paratiroides**, salvo un fragmento de tejido paratiroideo que se deja *in situ* o se autotrasplanta en el antebrazo no dominante.

Las complicaciones del tratamiento quirúrgico pueden ser las siguientes:

- **Hiperparatiroidismo persistente** (1-20%). Dependerá de que se trate de un adenoma aislado, adenomas múltiples o hiperplasia y de la experiencia del cirujano.
- **Hipocalcemia posoperatoria transitoria o permanente** (1-20%). Después de la cirugía, el calcio sérico suele disminuir en un plazo de 24 horas (la hipocalcemia transitoria puede ser un indicador de buen resultado de la cirugía), normalizándose a los 3-5 días. En el hipoparatiroidismo posquirúrgico se observa hipocalcemia e hiperfosfatemia. Cuando es leve, el tratamiento requiere suplementación oral con calcio y vitamina D. El tratamiento parenteral con calcio es necesario cuando aparece hipocalcemia sintomática, signos de Trousseau y Chvostek positivos y calcio inferior a 8 mg/dL. Siempre es necesario monitorizar los niveles de magnesio, ya que su déficit puede afectar a la secreción de PTH.
- **Síndrome del hueso hambriento**. Se produce hipocalcemia grave e hipofosfatemia debido al depósito de calcio y fósforo en el hueso tras la normalización de los niveles de PTH en un paciente con HPP de larga evolución y osteítis fibrosa quística.
- **Lesión del nervio laríngeo recurrente y hemorragia**. Complicaciones comunes con la cirugía de tiroides.

● Manejo no quirúrgico

En los pacientes con hipercalcemia severa por HPP con indicación de cirugía, pero en los que no se puede realizar, se emplean calcimiméticos.

El Cinacalcet es un **calcimimético** oral que modula el receptor del calcio de las glándulas paratiroides, aumentando su sensibilidad a la calcemia y reduciendo la síntesis y liberación de PTH, por ello disminuye la síntesis de PTH y de calcio séricos. No se ha encontrado mejoría de la masa ósea.

No hay datos a largo plazo sobre la incidencia de fracturas, el depósito extraesquelético de calcio, las calcificaciones vasculares o la supervivencia. Se debe monitorizar la calcemia la semana siguiente al inicio del tratamiento y con cada ajuste de la dosis. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, el calcio sérico debe determinarse cada 2-3 meses.

En el caso en el que el objetivo del tratamiento sea aumentar la DMO, se recomienda usar **bifosfonatos**. Alendronato ha demostrado en estudios

randomizados y controlados que aumenta la DMO lumbar y de cadera en el HPP. No hay datos sobre reducción de fracturas. No existen suficientes datos para recomendar la combinación de cinacalcet y bifosfonatos en el HPP.

Otros tratamientos posibles en el manejo del HPP son estrógenos, progestágenos, Raloxifeno, Denosumab.

● Manejo del HPP asintomático

En pacientes que no cumplen criterios quirúrgicos, debe hacerse un seguimiento de forma segura durante años. La monitorización en estos pacientes incluye:

- Calcio sérico anual.
- Evaluación de la DMO (DXA) en tres localizaciones cada 1-2 años.
- Vigilancia de la aparición de posibles fracturas vertebrales subclínicas (radiografía de columna o VFA cuando esté clínicamente indicado).
- Filtrado glomerular estimado y creatinina sérica anualmente.
- Si está indicado, evaluación del riesgo de litiasis en orina de 24 horas, y pruebas de imagen renal (radiografía, ecografía o TC).
- Debe mantenerse los niveles de 25-OH vitamina D por encima de 20 ng/mL con adecuada monitorización de los niveles de calcio sérico y urinario (en estos pacientes no se recomienda limitar la ingesta de calcio).
- Evitar tiazidas, litio, suplementos de calcio, depleción de volumen y dietas altas en calcio.
- Fomentar la realización de ejercicio físico e hidratación adecuada.

En la **Figura 8.4**, se resumen la actitud ante el hiperparatiroidismo primario
► MIR 18-19, 93.

■ Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

La **hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)** o hipercalcemia benigna familiar es un trastorno hereditario con herencia autosómica dominante (cromosoma 3) que se confunde con frecuencia con el HPP.

Se debe a una mutación en el receptor sensor de calcio de las paratiroides y del túbulo renal que confiere una insensibilidad a la calcemia.

El cuadro se sospecha con historia familiar de hipercalcemia, presencia de hipercalcemia en niños y paratiroidectomías no curativas. La HHF puede simular un HPP, pero en este caso no está indicado el tratamiento médico ni quirúrgico.

Las características bioquímicas de este cuadro son hipercalcemia leve acompañada de PTH ligeramente elevada (o inadecuadamente normal en presencia de hipercalcemia), junto a excreción urinaria de calcio baja (índice Ca/Cr en orina < 0,01 y calcio en orina de 24 h < 100 mg). Los niveles de PTH son, a igualdad de hipercalcemia, menores que en el HPP

► MIR 13-14, 101.

No es recomendable la cirugía ni tampoco el tratamiento médico para reducir el calcio, ya que la mayoría son asintomáticos y las medidas anteriores no suelen corregir la hipercalcemia, a no ser que se produzca hipoparatiroidismo posquirúrgico.

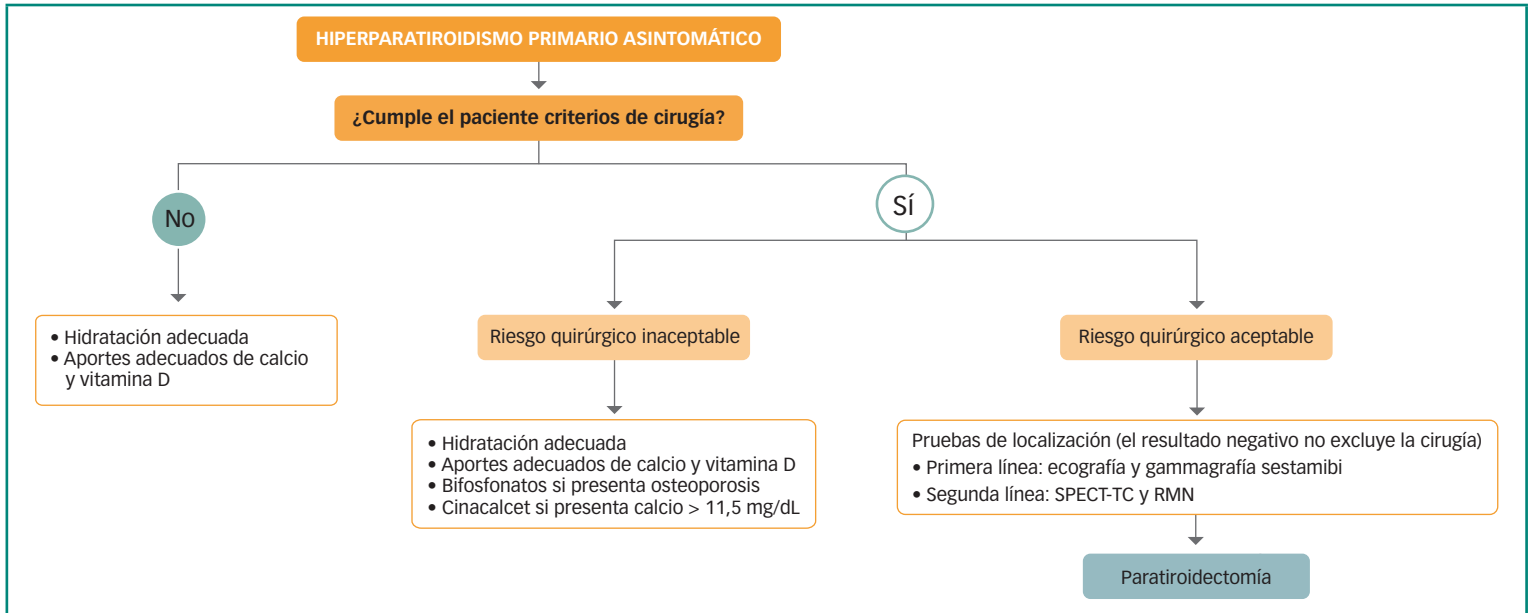
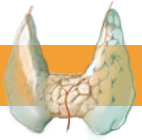


Figura 8.4. Actitud ante el hiperparatiroidismo primario.

■ Hipercalcemia neoplásica

La hipercalcemia ocurre en el 20-30% de las neoplasias. Es la causa más frecuente de hipercalcemia en el medio hospitalario. Los tumores que más comúnmente se asocian a hipercalcemia son el carcinoma de mama, el de pulmón y el mieloma múltiple.

Su patogenia es multifactorial, se relaciona con la enfermedad maligna subyacente y, cuando se desarrolla, suele ser un signo de mal pronóstico en enfermedades avanzadas.

Como en otros trastornos, la inmovilización y la deshidratación pueden contribuir al desarrollo y empeoramiento de la hipercalcemia.

Recordar

- La hipercalcemia tumoral es un signo de mal pronóstico y suele aparecer en enfermedades neoplásicas avanzadas. Salvo producción ectópica de PTH (muy raro), cursa con niveles de PTH suprimidos.

Fisiopatología

Los mecanismos implicados en la aparición de la hipercalcemia tumoral son:

- Destrucción ósea local.** Los tumores sólidos (sobre todo, el cáncer de mama) producen hipercalcemia por destrucción osteolítica mediada por productos tumorales secretados de forma local. El mieloma múltiple y otras enfermedades malignas hematológicas que invaden la médula ósea también producen destrucción ósea por mediadores diferentes a los tumores sólidos.
- Mediación humoral.** La PTHrP parece ser la responsable de la hipercalcemia asociada a tumores epidermoides de pulmón, riñón y aparato genitourinario y algunos tumores mamarios. Algunos linfomas, sobre todo los de células B, muestran niveles aumentados de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, que pueden ocasionar hipercalcemia.
- Producción ectópica de PTH** por algunos tumores (extremadamente raro).

Diagnóstico

El diagnóstico de la hipercalcemia secundaria a un tumor no es difícil, porque, en la mayoría de los casos, los síntomas relacionados con el tumor (pérdida de peso, fatiga, debilidad) se manifiestan antes del descubrimiento de la hipercalcemia.

Los datos bioquímicos más característicos son hipercalcemia con niveles de PTH bajos o indetectables (la hipercalcemia inhibe la secreción de PTH), concentraciones normales o bajas de $25(\text{OH})\text{D}$ (excepto si se produce por el tumor) y niveles de PTHrp elevados (si es el caso).

El tratamiento de la hipercalcemia paraneoplásica va dirigido al control del tumor. El tratamiento convencional de la hipercalcemia se puede aplicar en los casos más graves y agudos.

■ Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia

Debido a que el calcio está unido a proteínas plasmáticas (fundamentalmente albúmina), la concentración de calcio total puede verse alterada por trastornos que modifiquen los niveles de proteínas, no reflejando de forma adecuada el calcio ionizado (calcio libre). Por ello, ante un cuadro clínico de hipercalcemia, siempre se deben utilizar fórmulas de corrección.

El diagnóstico diferencial de la hipercalcemia (Figura 8.5) se debe establecer, en primer lugar, de acuerdo a criterios clínicos:

- Presencia o ausencia de síntomas.** En la hipercalcemia asociada a cáncer suelen existir síntomas del cáncer y de la hipercalcemia; el HPP cursa con hipercalcemia asintomática en más del 90% de los casos.
- Datos de cronicidad.** Si la hipercalcemia dura más de 1 año, habitualmente se puede descartar un tumor maligno como causa.
- El diagnóstico definitivo de la causa de hipercalcemia se realizará, no obstante, de acuerdo con los **datos de laboratorio** de la hipercalcemia

► MIR 15-16, 88.

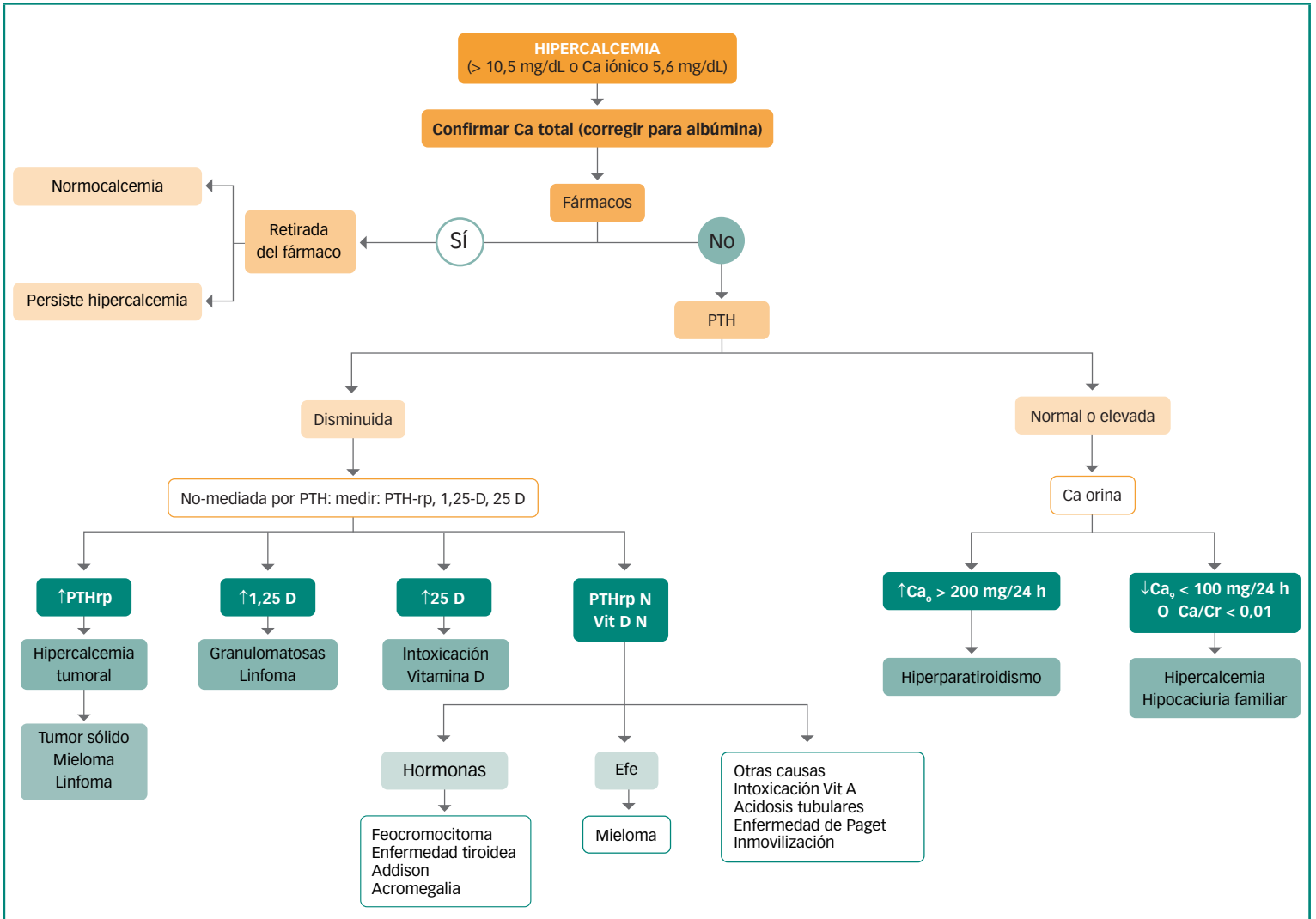


Figura 8.5. Actitud ante el hiperparatiroidismo primario.

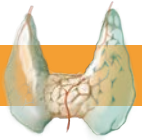
Tratamiento médico de la hipercalcemia

- **Hipercalcemia leve.** Los pacientes con hipercalcemia asintomática o paucisintomática (calcio < 12 mg/dL) no requieren tratamiento inmediato. Se debe dar recomendaciones para evitar situaciones que agraven la hipercalcemia: evitar la deshidratación, inmovilización prolongada, aportes excesivos de calcio (> 1.000 mg/día) y fármacos que empeoran la hipercalcemia (litio o tiazidas).
- **Hipercalcemia grave.** Los pacientes con calcemia > 14 mg/dL o hipercalcemia sintomática requieren tratamiento inmediato. Normalmente precisa la instauración de medidas con distinto mecanismo hipocalcemizante (Tabla 8.3):
 - La administración de **suerro salino isotónico** es la medida inicial más importante para tratar la deshidratación asociada a la hipercalcemia. En pacientes con insuficiencia renal o cardíaca asociada puede ser de utilidad el empleo de diuréticos de asa (furosemida IV) siempre asociados a la sueroterapia. En ausencia de estas complicaciones su utilización no se recomienda por potenciales complicaciones asociadas.
 - La administración de **calcitonina de salmón** subcutánea o intramuscular puede ayudar a controlar la hipercalcemia a corto plazo. Su empleo junto con la sueroterapia suele conseguir el control de la hipercalcemia en 12-48 horas.

- Los **bisfosfonatos intravenosos (ácido zoledrónico y pamidronato)** se pueden utilizar para el control de la hipercalcemia a largo plazo. Su efecto aparece a los 2-4 días.
- Denosumab subcutáneo. Inhibe la reabsorción ósea y se puede usar en pacientes refractarios al tratamiento con bifosfonatos, o en los que tienen una enfermedad renal avanzada y quieren evitarse los bifosfonatos. Se trata de un anticuerpo monoclonal antirresortivo óseo que no tiene excreción renal.
- En hipercalcemias muy graves (calcio de 18-20 mg/dL) con clínica neurológica asociada, o en la hipercalcemia complicada con fallo renal, estaría indicada la **hemodiálisis**.

Existe una serie de consideraciones del tratamiento de la hipercalcemia en relación a la patología que la produce:

- El hiperparatiroidismo primario produce típicamente una hipercalcemia moderada (< 12 mg/dL) y su tratamiento se dirige a la corrección de la causa y el control de sus complicaciones.
- Los tumores malignos producen típicamente hipercalcemias más graves (> 14 mg/dL) y sintomáticas. Una vez controlado el proceso agudo, muchos pacientes precisarán la administración periódica de bisfosfonatos i.v.
- En los pacientes con linfomas, sarcoidosis u otras enfermedades granulomatosas con aumento de síntesis de calcitriol, es de utilidad la administración de corticoides para el control de la hipercalcemia.
- La hipercalcemia en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar suele ser leve y asintomática y no precisa tratamiento en la mayoría de los casos.



TRATAMIENTO	COMIENZO DE ACCIÓN	DURACIÓN	MECANISMO DE ACTUACIÓN	OBSERVACIONES
Suero salino isotónico i.v.	Horas	Durante infusión	Corrige la deshidratación Aumento de pérdidas urinarias de calcio	Siempre es necesaria Acción rápida
Furosemida acompañada de suero salino isotónico	Horas	Durante infusión	Aumento de las pérdidas urinarias de calcio	No usar de forma rutinaria Empleo en IC e IR Vigilar electrolitos y depleción de volumen
Calcitonina (i.m, s.c.)	4-6 horas	48 horas	Aumento de las pérdidas urinarias de calcio Disminuye resorción ósea	Acción rápida, indicado en hipercalcemia grave y sintomática junto a sueroterapia y bisfosfonatos Taquifilaxia
Bifosfonatos (i.v.): ácido zoledrónico o pamidronato	24-72 horas	2-4 semanas	Disminuye resorción ósea al inhibir la acción del osteoclasto	Alteraciones del fosfato Fiebre (20%) Precaución en IRC (valorar denosumab en ese caso)
Denosumab s.c.	4-10 días	4-15 semanas	Inhibe la resorción ósea vía inhibición de RANKL	No se elimina vía renal (seguro en IRC)
Glucocorticoides (i.v., v.o.)	2-5 días	Días, semanas	Acción antiinflamatoria y control del tumor de base (mieloma, linfoma) Disminuye la absorción intestinal de calcio	No efectivos cuando depende de PTH o PTHrp Útil en hipercalcemia tumoral (metástasis líticas) o exceso de vitamina D
Calcimiméticos	2-3 días	Durante el tratamiento	Agonista del receptor de calcio (disminuye calcio y PTH)	Indicado en la hipercalcemia del HPP, carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo secundario a IRC
Hemodiálisis	Horas	Durante su uso	Extraer calcio dializado	Indicado en hipercalcemia grave (18-20 mg/dL) y sintomática o hipercalcemia con IR asociada

Tabla 8.3. Tratamiento médico de la hipercalcemia.

Recuerda

- La sueroterapia intravenosa es la medida más importante y urgente en el manejo de la hipercalcemia grave.
- La administración de glucocorticoides está indicada en las hipercalcemias de origen tumoral (metástasis líticas) y por exceso de vitamina D. No es útil su administración en las secundarias a hiperparatiroidismo primario o dependiente de PTHrp (carcinoma epidermoide).

- Fármacos: inhibidores de la resorción ósea (bisfosfonatos, denosumab, calcitonina), calcimiméticos (cinacalcet), quelantes del calcio (EDTA, citrato, fosfato), foscarnet (formación de complejos con el calcio).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas neuromusculares y neurológicos constituyen las manifestaciones más frecuentes de la hipocalcemia crónica y comprenden espasmos carpopedales, espasmos musculares, parestesias periorales y, en los casos más extremos, espasmos laríngicos y convulsiones.

Se ha descrito la posibilidad de parada cardiorrespiratoria y el aumento de la presión intracraneal con papiledema. Las alteraciones intelectuales crónicas consisten en irritabilidad, trastornos de la memoria, obnubilación, depresión y psicosis ▶ MIR 18-19, 87.

El intervalo QT del ECG se prolonga y la onda T se invierte. Los signos de Trousseau y de Chvostek sirven para confirmar una tetania latente. La manifestación ocular más común en la hipocalcemia crónica es el desarrollo de cataratas. Otra característica de la hipocalcemia crónica es la calcificación de los tejidos blandos, de los ganglios basales y la exostosis.

Hipoparatiroidismo

La causa más frecuente de hipoparatiroidismo en el adulto es el posquirúrgico, pudiendo ser transitorio (dura días, semanas o meses) o permanente. Otras causas de hipoparatiroidismo son:

- **Destrucción autoinmunitaria de las paratiroides.** Suele estar asociada al síndrome pluriglandular autoinmunitario tipo 1 (candidiasis mucocutánea de repetición, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal) o ser una destrucción autoinmunitaria aislada de las paratiroides.

8.2. Hipocalcemia

La hipocalcemia crónica es mucho menos frecuente que la hipercalcemia. Las causas de hipocalcemia incluyen problemas con la PTH, vitamina D y problemas que conllevan la disminución del calcio iónico en sangre por depósito en el espacio vascular o en los tejidos:

- **PTH baja (hipoparatiroidismo):**
 - Hipoparatiroidismo hereditario (síndrome pluriglandular autoinmunitario tipo 1 y síndrome de DiGeorge) o adquirido (tiroidectomía).
 - Hipomagnesemia primaria o secundaria (déficits nutricionales, malabsorción intestinal, enfermedades renales, uso de diuréticos).
- **PTH elevada (hiperparatiroidismo secundario en respuesta a la hipocalcemia):**
 - Déficit de vitamina D: escasa exposición solar, bajo aporte dietético, malabsorción intestinal, anticonvulsivos.
 - Raquitismo dependiente de vitamina D tipo I (alteración de la hidroxilación renal) o tipo II (defecto del receptor de vitamina D).
 - Resistencia a la PTH (seudohipoparatiroidismo).
 - Enfermedad renal crónica.
 - Pérdida de calcio de la circulación (hiperfosfatemia, lisis tumoral, pancreatitis aguda, alcalosis respiratoria, sepsis o enfermedad grave aguda).

- **Genéticas.** Síndrome de DiGeorge (aplasia/hipoplasia de paratiroides, junto con aplasia tímica, alteraciones cardíacas y facies característica), hipoparatiroidismo autosómico recesivo, síndrome HDR (hipoparatiroidismo asociado a sordera neurosensorial y displasia renal), síndrome de Kenny-Caffney tipo 1 (hipoparatiroidismo, retraso mental, facies dismórfica y retraso de crecimiento), mutaciones en el receptor del calcio y enfermedades mitocondriales, entre otras.
- **Infiltración de las paratiroides.** Procesos inflamatorios, metástasis, depósitos de hierro (hemocromatosis) y de cobre (enfermedad de Wilson).
- **Posterior al tratamiento ablativo con radioyodo.**
- **Síndrome del hueso hambriento.**
- **Infección por VIH y sepsis por gramnegativos.**

Las características analíticas del hipoparatiroidismo incluyen hipocalcemia con niveles bajos de PTH, hiperfosfatemia (está disminuida la eliminación renal de fósforo) e hipocalciuria (el filtrado renal de calcio está disminuido) (Tabla 8.4). Existe tendencia a la alcalosis metabólica por falta de eliminación renal de bicarbonato.

Seudohipoparatiroidismo

El término **seudohipoparatiroidismo (SHP)** se emplea para describir varios trastornos hereditarios en los que existe una resistencia en el órgano diana a la acción de la PTH (Tabla 8.5). Existen dos formas principales de este trastorno, los tipos SHP tipo I (Ia y Ib) y el SHP tipo II (Figura 8.6).

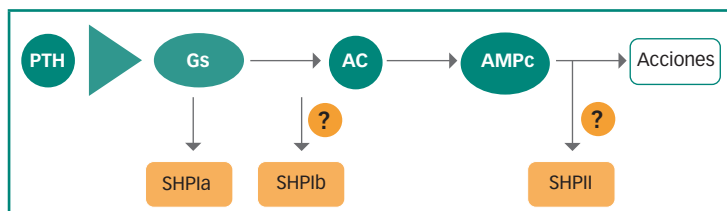


Figura 8.6. Alteraciones en la vía de acción de la PTH en el SHP.

El test de infusión de PTH (test de Ellsworth-Howard) permite diferenciar los diferentes tipos de SHP; en este test se mide el aumento en la eliminación renal de AMPc y fósforo en respuesta al estímulo con PTH.

TIPO	HIPOCALCEMIA E HIPERFOSFATEMIA	PTH	RESPUESTA DE AMPc EN ORINA TRAS ESTÍMULO CON PTH	RESPUESTA DEL FÓSFORO EN ORINA TRAS ESTÍMULO CON PTH	ALTERACIÓN DE LA SUBUNIDAD G
Hipo-PTH	Sí	Baja	+	+	No
SHPIa	Sí	Alta	-	-	Sí
SHPIb	Sí	Alta	-	-	No
SHPII	Sí	Alta	+	-	No
SSHP	No	Normal	+	+	Sí

Tabla 8.4. Características diferenciales del hipoparatiroidismo y el pseudohipoparatiroidismo.

	CALCIO	FÓSFORO	PTH	MAGNESIO	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	CR
Hipoparatiroidismo	↓	↑	↓	N	N	N/↓	N
Hipomagnesemia	↓	N/↑	N/↓	↓	N	N	N
Seudohipoparatiroidismo	↓	↑	↑	N	N	N	N
Insuficiencia renal crónica	N/↓	↑	↑	N/↑	N/↓	↓	↑
Déficit de vitamina D	N/↓	N/↓	↑	N	↓	N	N
Raquitismo tipo I	↓	↓	↑	N	N	↓	N
Raquitismo tipo II	↓	↓	↑	N	N	↑	N

Tabla 8.5. Características analíticas diferenciales.

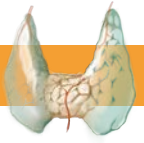
Seudohipoparatiroidismo tipo Ia

Es la forma más frecuente de SHP. Este trastorno se caracteriza por la presencia de anomalías somáticas características conocidas como osteodistrofia hereditaria de Albright que incluyen estatura baja, cara redondeada, obesidad, *seuopterigium colli* y acortamiento del 4.º y 5.º metacarpiano (Figura 8.7). Se debe a un defecto genético que afecta al gen que codifica la proteína G_s. Dado que muchos otros péptidos actúan por esa vía, no es infrecuente que se asocien otros defectos hormonales: hipotiroidismo por resistencia a TSH, amenorrea por resistencia a GnRH, diabetes insípida nefrogénica por resistencia a ADH.

En el **seudopseudohipoparatiroidismo (SSHP)** los pacientes presentan la misma mutación pero, al tratarse de una enfermedad con impronta genética, la alteración a nivel del metabolismo del calcio no se manifiesta si la enfermedad se ha heredado por vía paterna (los pacientes presentan el fenotipo característico pero no presentan alteraciones del metabolismo P-Ca).



Figura 8.7. Acortamiento del 4.º y 5.º metacarpianos típico de la osteodistrofia hereditaria de Albright.



Seudohipoparatiroidismo tipo Ib

Las manifestaciones bioquímicas son similares al tipo Ia, pero carecen de las características somáticas asociadas con la osteodistrofia.

Las determinaciones de proteína G son normales, pero existe también una incapacidad para sintetizar AMPc nefrogénico en respuesta a PTH.

Seudohipoparatiroidismo tipo II

Este trastorno es bastante raro. Los pacientes no presentan tampoco las características somáticas del morfotipo Albright; tienen hipocalcemia con hiperfosfatemia y PTH alta, pero son capaces de inducir la producción de AMPc nefrogénico sin respuesta fosfatúrica tras la infusión de PTH, lo que indica que el defecto para la acción de la hormona reside en un lugar situado más allá de la producción de AMPc.

■ Hipomagnesemia

La hipomagnesemia grave y mantenida se asocia a hipocalcemia grave. El restablecimiento de los niveles de magnesio es imprescindible para conseguir la normalización de los niveles de calcio.

Existen dos mecanismos por los que la hipomagnesemia puede producir hipocalcemia:

- Alteración de la secreción de PTH.
- Disminución de la respuesta periférica a esta.

Recordar

- La hipomagnesemia leve estimula la secreción de PTH, mientras que la grave y mantenida impide la liberación de PTH y produce resistencia a su acción.

Las causas más frecuentes de hipomagnesemia grave y mantenida son:

- Alcoholismo crónico con ingesta nutricional pobre.
- Síndromes de malabsorción intestinal.
- Utilización de nutrición parenteral sin aporte de magnesio.

El tratamiento consiste en la administración de magnesio por vía intravenosa en los déficits graves o con hipocalcemia grave, junto con suplementos orales de magnesio.

■ Diagnóstico

La hipocalcemia crónica ocurre en pocos trastornos, generalmente por ausencia o resistencia a la PTH (hipoparatiroidismo y SHP).

La hipocalcemia de inicio reciente en un adulto sugiere déficits nutricionales, enfermedades renales o alteraciones intestinales que provocan ineficacia de la vitamina D.

El diagnóstico bioquímico de la hipocalcemia inicialmente se basa en los niveles de calcio y fósforo (Figura 8.8 y Tabla 8.5).

En aquellos pacientes con niveles bajos de ambos electrolitos, en lo primero que se debe pensar es en un déficit de vitamina D (tratamiento anticonvulsivo, malabsorción intestinal, malnutrición), que se confirmará determinando sus niveles.

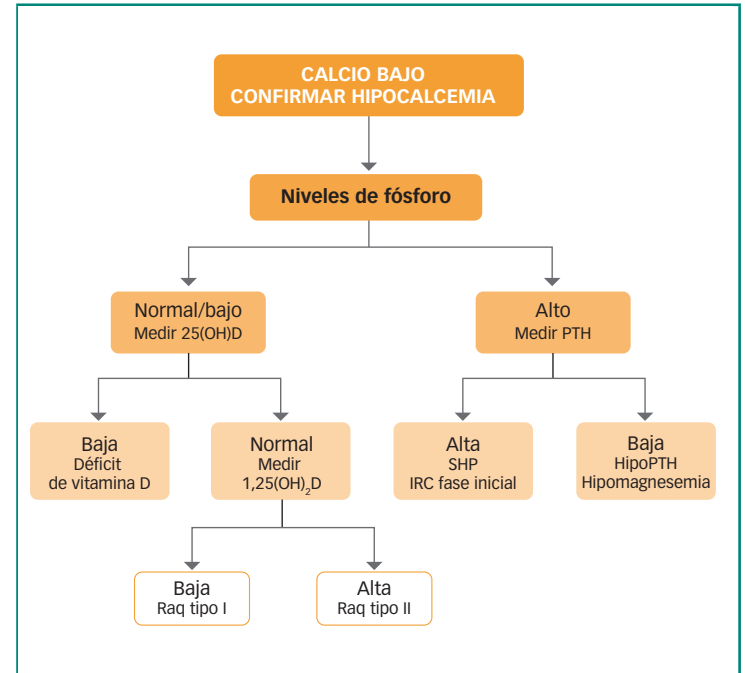


Figura 8.8. Diagnóstico diferencial de la hipocalcemia.

En los pacientes con niveles de calcio bajo con fósforo elevado se debe determinar inicialmente la concentración de PTH.

Si esta se encuentra elevada, se estará ante una insuficiencia renal o un SHP, que se diferenciarán por el contexto clínico.

Si la PTH se encuentra disminuida, el diagnóstico será un hipoparatiroidismo.

Recordar

- La **osteomalacia** (raquitismo en la infancia) es un defecto de mineralización de la matriz ósea debida habitualmente a un déficit grave de vitamina D.
 - Presenta calcio y fósforo plasmáticos disminuidos con elevación de fosfatasa alcalina (con GGT normal) e hiperparatiroidismo secundario.
 - Clínicamente produce dolor óseo importante en zonas de presión como las rodillas o tobillos.
 - Factores de riesgo para este déficit serán edad avanzada, inadecuada exposición solar e ingesta, malabsorción intestinal y uso de anticonvulsivos o corticoides.
- La **osteoporosis** es la causa más frecuente de fracturas patológicas (habitualmente indolora hasta que se produce la fractura) y puede ser una manifestación clínica de múltiples patologías del sistema endocrino (hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipercortisolismo, hipogonadismo).

■ Tratamiento

El tratamiento crónico del hipoparatiroidismo (hereditario o posquirúrgico) y del SHP se basa en el uso de suplementos de calcio (2-3 g de calcio elemental por día) y 1,25(OH)₂D (el déficit de PTH impide la activación de la 25(OH)D y es necesario utilizar el metabolito activo).

8.3. Hiperfosfatemia

El fosfato representa cerca del 1% del peso corporal en el adulto, donde el 85% del fosfato se encuentra en el esqueleto, dientes, y líquido intracelular. Menos del 1% se encuentra en líquido extracelular incluyendo el plasma, en forma de fosfato monosódico, fosfato disódico y esteres fosfóricos y fosfato libre intracelular.

En el adulto la concentración total de fosfato en plasma se encuentra entre 2,8 a 4,5 mg/dL, el 10-15% está unido a proteínas y el resto es filtrado en el glomérulo y forma uniones con sodio, calcio y magnesio.

En una situación estable, los valores de fósforo están condicionados principalmente por la capacidad renal para excretar el fósforo de la dieta.

Mínimas elevaciones de la fosforemia tras la ingesta condicionan una inhibición del cotransporte sodio-fósforo en el túbulo proximal y escape de este.

La vitamina D y la PTH participan también, como se ha visto anteriormente, en la regulación metabólica del fósforo.

■ Trastornos del metabolismo del fósforo

La hiperfosfatemia se define como un fósforo sérico > 4,6 mg/dL en adultos. La mayoría de los efectos clínicos de hiperfosfatemia están relacionados con cambios secundarios al metabolismo del calcio.

La hiperfosfatemia se acompaña de hipocalcemia por varios mecanismos: disminución en la síntesis y producción de 1,25 dihidroxicalciferol (vitamina D activa o calcitriol), precipitación tisular de calcio y disminución en la absorción intestinal de calcio.

Por lo general es asintomática. La forma aguda se puede acompañar de hipocalcemia debido a la precipitación de complejos de fosfato de calcio insolubles, con manifestaciones clínicas de hipocalcemia.

La calcificación ectópica es otros de los síntomas más importantes de la hiperfosfatemia, se observa en pacientes con ERC, hiperparatiroidismo y calcinosis tumoral y aparece cuando el producto calcio x fosforo excede 70, donde la probabilidad de precipitación del calcio es mucho mayor, y explican la necrosis y gangrena de las extremidades.

Las causas de hiperfosfatemia se resumen en la **Tabla 8.6**.

El abordaje terapéutico de la hiperfosfatemia incluye la reducción del consumo de fosforo y el uso de fijadores de fósforo para minimizar la absorción intestinal.

CAUSAS DE HIPERFOSFATEMIA

Disminución en la excreción renal de fosfato - Enfermedad renal crónica y aguda - Hipoparatiroidismo - Seudohipoparatiroidismo, tipo I y tipo II - Intoxicación por vitamina D - Acromegalia (Aumento de la hormona del crecimiento) - Hipertiroidismo - Calcinosis tumoral - Administración de bifosfonatos
Incremento en la entrada de fosforo en el espacio extracelular - Enfermedad neoplásica: leucemia, linfoma, síndrome de lisis tumoral - Incremento en el catabolismo (hipertermia maligna, rabdomiolisis) - Acidosis respiratoria, acidosis láctica, cetoacidosis
Incremento en la ingesta y en la reabsorción intestinal de fosforo - Administración de fármacos que contengan vitamina D y sus metabolitos - Ingesta o administración de sales de fosfato oral o rectal (enemas de fosfato)
Miscelánea - Hiperoosteosis cortical - Hiperfosfatemia intermitente - Artefactos o pseudohiperfosfatemia

Tabla 8.6. Causas de hiperfosfatemia.

La repleción de volumen con solución salina normal mejora la excreción renal de fosfatos, y la adición de dextrosa e insulina favorece la movilización hacia el espacio intracelular.

El tratamiento de la hiperfosfatemia que se relaciona con la ERC es reducir la absorción de fosfato por el tubo digestivo. Esto se logra mediante la administración de calcio oral. El calcio forma complejos con el fosfato en el tubo digestivo, lo que reduce la disponibilidad de fosfato absorbible.

En pacientes con hiperfosfatemia grave y alteración en la función renal la hemodiálisis es útil para remover grandes cantidades de fosforo del espacio extracelular.

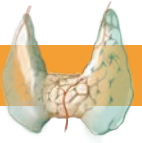
8.4. Hipofosfatemia

Se define como los niveles séricos de fosfato menores de 2,5 mg/dL y se clasifica en leve (2,0-2,5 mg/dL), moderada (1,0-2,0 mg/dL) o grave (menor a 1,0 mg/dL).

La hipofosfatemia es común en pacientes hospitalizados, y su prevalencia es del 3% en los pacientes hospitalizados por enfermedad general, 10% de pacientes alcohólicos hospitalizados, y del 70% en pacientes hospitalizados en unidad de cuidado intensivo, quienes están en terapia de nutrición parenteral total.

Los síntomas son inespecíficos y depende de la causa, la duración y la gravedad. Las manifestaciones clínicas que se observan en los pacientes con hipofosfatemia moderada a grave consisten en fatiga y debilidad.

Los síntomas de hipofosfatemia grave consisten en irritabilidad, confusión, coma, dificultad respiratoria, debilidad, parestesias, crisis epilépticas, rabdomiolisis, cardiomiopatía y fallo cardíaco agudo, hemólisis, trombocitopenia, sangrados, alteración de recuento de células blancas, disminución de la tasa de filtración glomerular, alteración tubular renal, resistencia a insulina; crónicamente se puede presentar osteomalacia y raquitismo.



Las causas de hipofosfatemia se resumen en la **Tabla 8.7**.

CAUSAS DE HIPOFOSFATEMIA	
Disminución de la absorción intestinal	Abuso de antiácidos, malabsorción, diarrea crónica, deficiencia de vitamina D, anorexia, alcoholismo
Incremento en la excreción urinaria	Hiperparatiroidismo primario, post trasplante renal, expansión de volúmenes extracelular, glucosuria (posterior a tratamiento de cetoacidosis diabética), diuresis post obstructiva o en el período de resolución de necrosis tubular aguda, uso de acetazolamida, síndrome de Fanconi, osteomalacia oncogénica, raquitismo dependiente de vitamina D
Redistribución	Alcalosis respiratoria, abstinencia a alcohol, quemadura grave, nutrición parenteral total, síndrome de realimentación, crisis blástica en leucemia

Tabla 8.7. Causas de hipofosfatemia.

El tratamiento de la hipofosfatemia va a encaminado a corregir la causa. La hipofosfatemia asintomática se debe tratar con dieta rica en fósforo y agentes orales.

Hay que tener presente las complicaciones del tratamiento con fósforo oral como diarrea, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperpotasemia.

Se debe hacer un seguimiento del estado ácido base, función renal, y electrolitos séricos como calcio, fosforo y magnesio.

En la hipofosfatemia con síntomas graves y en enfermos que no pueden tomar fármacos VO hay que realizar tratamiento con fosfato de sodio o de fosfato de potasio i.v., controlando frecuentemente la concentración de P y calcio en plasma.

Casos clínicos

Varón de 58 años con antecedentes personales de hipertensión arterial de 5 años de evolución en tratamiento con hidroclorotiazida que en estudio de cólicos nefríticos de repetición presenta el siguiente estudio bioquímico: calcio plasmático, 11,9 mg/dL; fósforo plasmático, 1,6 mg/dL; creatinina sérica, 1,2 mg/dL; EFG, 66 mL/min/1,73 m²; albúmina, 4,6 g/dL; PTHi, 185 pg/mL; 25(OH)D, 19 ng/mL; calciuria, 290 mg/24 horas; índice Ca/Cr en orina 24 horas, 0,031. ¿Cuál es el diagnóstico del paciente?

- 1) Hipercalcemia secundaria al empleo de tiazidas.
- 2) Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
- 3) Hiperparatiroidismo 3.º en insuficiencia renal.
- 4) Hiperparatiroidismo 1.º.

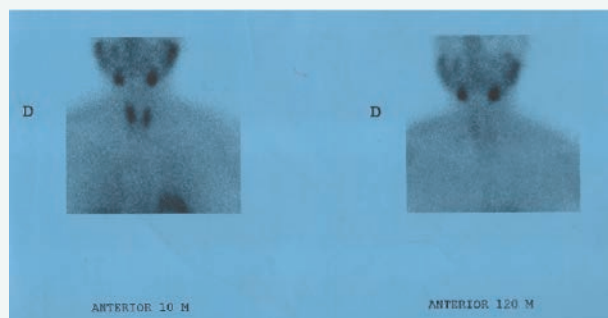
RC: 4

Ante los antecedentes personales, clínica y bioquímica del paciente del caso anterior, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- 1) Cirugía.
- 2) Reposición de niveles de vitamina D y bisfosfonatos.
- 3) Cinacalcet.
- 4) Hidratación abundante y vigilancia.

RC: 1

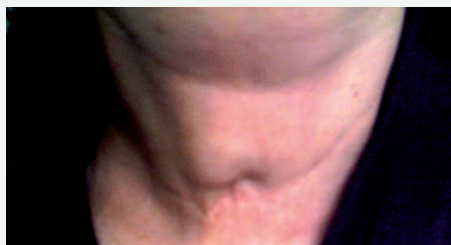
Mujer de 65 años que es derivada desde atención primaria por hipercalcemia de 12 mg/dL. En el estudio analítico solicitado posteriormente se objetiva calcio 11,8 mg/dL, fósforo 2,1 mg/dL, 25(OH)D 20 ng/mL y determinación de PTH 165 pg/mL. Entre los antecedentes personales de la paciente destaca una osteoporosis en columna lumbar por lo que está recibiendo tratamiento con alendronato. Respecto al resultado de la técnica de imagen que se solicita a continuación, qué no haría (imagen vinculada):



- 1) La cirugía de elección en una cirugía mínimamente invasiva.
- 2) Podría considerarse el tratamiento con cinacalcet previo a la cirugía para el control de los niveles de calcio.
- 3) Se debe recomendar una abundante ingesta hídrica.
- 4) Podríamos considerar otras pruebas de imagen como la ecografía cervical y la SPECT-TC.

RC: 1

Paciente de 45 años que acude al servicio de Urgencias consultando por parestesias periorales y espasmos musculares. Ante la exploración cervical que presenta (imagen vinculada), ¿cuál sería la etiología más probable de su sintomatología?



- 1) Hipomagnesemia en el contexto de alcoholismo crónico.
- 2) Hipocalcemia secundaria a déficit de vitamina D.
- 3) Hipocalcemia en el contexto de pseudohipoparatiroidismo tipo Ib.
- 4) Hipocalcemia por hipoparatiroidismo primario o posquirúrgico.

RC: 4

Ante la sospecha clínica planteada en el caso anterior se solicita una bioquímica sanguínea. ¿Cuál sería el perfil bioquímico y hormonal que presentaría la paciente?

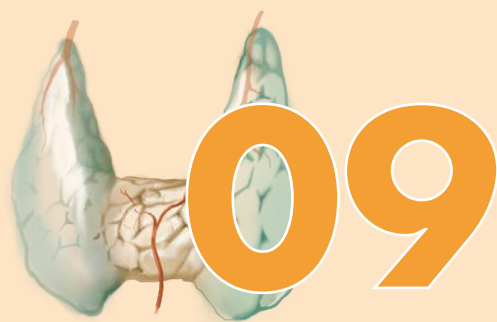
- 1) Calcio y fósforo disminuido con niveles de PTH disminuidos y 25-OH-vitamina D disminuida, hipocalciuria y acidosis metabólica.
- 2) Calcio disminuido y fósforo aumentado con niveles de PTH disminuidos, 25-OH-vitamina D normal y 1,25-(OH)₂-vitamina D disminuida, hipocalciuria y tendencia a la alcalosis metabólica.
- 3) Calcio disminuido y fósforo y PTH aumentada, calciuria aumentada y tendencia a la alcalosis metabólica.
- 4) Calcio disminuido, fósforo aumentado, PTH disminuida, hipocalciuria y acidosis metabólica.

RC: 2

¿Cuál es el tratamiento más adecuado de esta paciente?

- 1) Ergocalciferol más suplementos de calcio.
- 2) PTH recombinante más suplementos de calcio.
- 3) Cinacalcet más suplementos de calcio.
- 4) Calcitriol, suplementos de calcio.

RC: 4



Trastornos que afectan a múltiples órganos endocrinos

Orientación MIR

Es importante recordar las enfermedades asociadas a la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y tipo 2 y al síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1 y tipo 2.

Preguntas MIR

- MIR 22-23, 203
- MIR 21-22, 169
- MIR 16-17, 91
- MIR 13-14, 99
- MIR 12-13, 63

Conceptos clave

- ◉ El MEN tipo 1 se hereda de forma autosómica dominante, aunque precisa una segunda mutación a nivel somático, debido a su alta penetrancia. De las distintas manifestaciones clínicas, la más frecuente es el hiperparatiroidismo primario causado, generalmente, por hiperplasia paratiroidea o a adenomas múltiples. Le siguen en frecuencia los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos y los tumores hipofisarios.
- ◉ El MEN tipo 2 se hereda de forma autosómica dominante debido a la existencia de una mutación en el protooncogen RET. La manifestación clínica más frecuente del MEN-2A es el carcinoma medular de tiroides, y se puede asociar tanto a feocromocitoma como a hiperparatiroidismo primario. El MEN-2B (o MEN-3) se caracteriza por la existencia de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucosos y hábito marfanoide.
- ◉ El síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1 presenta una herencia autosómica recesiva y se distingue por la asociación de candidiasis mucocutánea de repetición, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal primaria y autoinmunitaria.
- ◉ El síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 2 se caracteriza por la existencia de insuficiencia suprarrenal primaria autoinmunitaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria y DM tipo 1; es de naturaleza familiar, pero no presenta una herencia mendeliana (probablemente influyan ciertos alelos del HLA y varios tipos de genes).

9.1. Neoplasias endocrinas múltiples

Pueden ser tipo 1 y tipo 2.

■ Neoplasia endocrina múltiple tipo 1

Los síndromes de **neoplasia endocrina múltiple (MEN)** se caracterizan por la aparición de tumores que involucran a dos o más glándulas endocrinas dentro de un mismo paciente.

El **MEN-1 o síndrome de Wermer** (Tabla 9.1) tiene como manifestaciones clínicas típicas el hiperparatiroidismo primario, los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos y los adenomas hipofisarios (tumor de las 3 "p": paratiroides, páncreas y pituitaria). Se debe a la presencia de una mutación inactivadora que afecta al gen MEN-1, situado en el cromosoma 11q13, que es un gen supresor de tumores.

MANIFESTACIONES ENDOCRINAS	MANIFESTACIONES NO ENDOCRINAS
- Hiperplasia/adenoma paratiroideo (90%) - Tumor neuroendocrino enteropancreático (70%): - No funcionantes (50-100%) - Gastrinoma (40%) - Insulinoma (10%) - Glucagonoma (1%) - Somatostatina (1%) - VIPoma (1%) - Tumores hipofisarios (40%): - Prolactinoma (20%) - Productor de GH (10%) - Corticotropinoma (< 5%) - No funcionante (< 5%) - Adenomas suprarrenales no funcionantes - Tumores carcinoides (timo)	- Angiofibromas faciales (85%) - Colagenomas (70%) - Lipomas (30%) - Cáncer de mama

Tabla 9.1. Asociaciones en el MEN-1 ▶ MIR 22-23, 203; MIR 21-22, 169; MIR 13-14, 99.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico dominante, ya que, aunque precisa una segunda mutación a nivel somático para que aparezca el tumor, tiene una alta penetrancia.

El hiperparatiroidismo primario es la manifestación clínica más frecuente, con una penetrancia prácticamente del 100% antes de la cuarta-quinta décadas de la vida. Sus características bioquímicas son las mismas que en el hiperparatiroidismo primario esporádico, pero este caso se debe habitualmente a la presencia de hiperplasia de paratiroides o adenomas múltiples.

La segunda manifestación más frecuente (70%) son los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos, siendo los no funcionantes los más frecuentes. En el caso de hipersecreción, el gastrinoma es el más común (véase el tema 10 de este manual) ▶ MIR 16-17, 91. El 40% de los pacientes presentará tumores hipofisarios, habitualmente multicéntricos, lo que dificulta su tratamiento quirúrgico. El tumor hipofisario más frecuentemente asociado es el prolactinoma, seguido del productor de GH.

Otras manifestaciones asociadas a la enfermedad son los tumores carcinoides (timo), los tumores cutáneos (angiofibromas y colagenomas) y los adenomas suprarrenales no funcionantes.

Diagnóstico

Los criterios de diagnóstico de formas clásicas son los siguientes:

- Dos o más tumores clásicos (hiperparatiroidismo, TNE pancreático, adenoma hipofisario).
- Un tumor clásico y un familiar de primer grado afecto.
- Portador asintomático descubierto en estudio familiar.

También existen formas atípicas como:

- Hiperparatiroidismo precoz (menores de 30 años), hiperparatiroidismo familiar, hiperparatiroidismo con afectación multiglandular, hiperparatiroidismo recidivado con histología de hiperplasia.
- Gastrinoma, múltiples TNE pancreáticos.
- Adenomas hipofisarios en jóvenes: menores de 18 años y no funcionantes o menores de 30 años con acromegalia o prolactinoma.
- Dos o más tumores constituyentes del síndrome que no sean las 3 "p", más de tres angiofibromas y un colagenoma.

Recordar

- El hiperparatiroidismo primario asociado a MEN-1 se debe habitualmente a la presencia de hiperplasia o adenomas múltiples.
- El hiperparatiroidismo primario esporádico se debe habitualmente a la presencia de un adenoma aislado.

Casi todos los sujetos que heredan la mutación asociada a MEN-1 presentarán afectación en, al menos, uno de los órganos citados y la mayoría precisará cirugía sobre dos o más glándulas endocrinas a lo largo de su vida.

En el hiperparatiroidismo primario del MEN (tipo 1 y tipo 2) nunca está indicada la cirugía mínimamente invasiva, siendo las técnicas quirúrgicas de elección la paratiroidectomía subtotal + timectomía (evitar el riesgo de carcinoma tímico asociado a MEN-1) o la paratiroidectomía total con implante en el antebrazo de una glándula paratiroides.

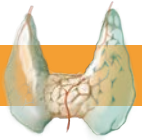
El tratamiento de los tumores de los islotes del páncreas y de los tumores hipofisarios no difiere del habitual (véanse los temas 2 y 10).

Recientemente se ha descrito que un pequeño número de pacientes que presentan tumores que forman parte del MEN-1 con estudio genético negativo y en los que coexisten otras manifestaciones clínicas (angiomliopoma renal) pueden asociar mutaciones en el gen *CDKN1B* (inhibidor de ciclina dependiente de cinasa) y se ha denominado **MEN-4**.

■ Neoplasia endocrina múltiple tipo 2

El **MEN-2** se caracteriza clínicamente por la presencia de carcinoma medular de tiroides (CMT) y feocromocitoma. Se puede subdividir en:

- MEN-2A.** Existen cuatro variantes:
 - MEN-2A clásico: 100% desarrollarán CMT, 50% presentarán feocromocitomas y un 30% HPP.
 - MEN-2A asociado a liquen cutáneo amiloidótico.
 - MEN-2A asociado a enfermedad de Hirschprung, produciendo megacolon.
 - CMT familiar, siendo el carcinoma medular su única manifestación.



- **MEN-2B** (también conocido como MEN-3). CMT, feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromatosis intestinal (> 95%) y rasgos marfanoides (Tabla 9.2).

El *locus* de las cuatro variantes del MEN-2 se ha localizado en el cromosoma 10 (protooncogen *RET*). El estudio genético está indicado en todos los familiares de primer grado de un paciente con una mutación conocida en el protooncogen *RET*, ya que un resultado positivo implicará la realización de una tiroidectomía profiláctica ▶ MIR 12-13, 63.

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS
MEN-2A	
MEN-2A clásico	CMT 100% FEO 50% HPP 30%
MEN-2A asociado a liquen cutáneo amiloidótico	Aparición erupción interescapular papulosa
MEN-2A asociado a enf. Hirschprung	Aparición de megacolon
CMT familiar	Más de 10 portadores genéticos en la familia, descartado FEO e HPP
MEN-2B	
	CMT agresivo FEO Nunca HPP Fenotipo característico: neuromas mucosos, hábito marfanóide

Tabla 9.2. Asociaciones en MEN-2.

Existen diferentes mutaciones del gen *RET* que conllevan distinto comportamiento clínico del CMT, lo que se traduce en diferentes recomendaciones a la hora de hacer tiroidectomía total profiláctica.

Así, con la mutación M918T, de riesgo muy elevado, la tiroidectomía se debería realizar antes de los 6 meses de vida, aunque puede esperar a los 5 años de edad en el resto de los casos.

MEN tipo 2A (síndrome de Sipple)

El CMT es la manifestación más frecuente (100%), suele aparecer en la infancia y comienza como hiperplasia de células C.

El feocromocitoma se presenta aproximadamente en el 50% de los pacientes con MEN-2A. Tiene dos características diferenciales del feocromocitoma esporádico: con frecuencia es bilateral (un tercio de los casos) y produce mayor cantidad de adrenalina que de noradrenalina.

La malignidad (< 10%) y la localización extraadrenal son poco frecuentes.

El hiperparatiroidismo primario (habitualmente por hiperplasia de paratiroides, al igual que en el MEN-1) aparece en el 10% de los pacientes con MEN-2A.

MEN tipo 2B (o MEN-3)

El CMT del MEN-2B tiene un comportamiento más agresivo que en el MEN-2A y puede haber producido metástasis antes del año de edad. Los neuromas de las mucosas constituyen el rasgo más característico (punta de la lengua, párpados y tubo digestivo) y deben diferenciarse de los neurofibromas de la neurofibromatosis (Figura 9.1).



Figura 9.1. Neurofibroma cutáneo en neurofibromatosis tipo 1.

Recuerda

- Cuando coexisten CMT y feocromocitoma, primero se realiza la intervención quirúrgica del feocromocitoma.

9.2. Otros trastornos neoplásicos con afectación endocrina

Aparte de las neoplasias endocrinas múltiples, existen otros trastornos neoplásicos que pueden mostrar afectación endocrina múltiple (Tabla 9.3).

9.3. Síndromes poliglandulares autoinmunitarios

Los **síndromes poliglandulares autoinmunitarios (SPA)** se definen por la coexistencia de, al menos, dos enfermedades autoinmunitarias que afectan a glándulas endocrinas. Son poco frecuentes y para su diagnóstico requieren la presencia de dos de las tres manifestaciones clínicas típicas, aunque en el estudio de los familiares afectados solo se requiere una de ellas.

El **SPA tipo 1** es una enfermedad muy infrecuente que se hereda con carácter autosómico recesivo (gen *AIRE*, cromosoma 21). Se diagnostica generalmente durante la primera década de la vida por una tríada clínica típica de: candidiasis mucocutánea de repetición (70-80%), hipoparatiroidismo (80-85%) e insuficiencia suprarrenal (60-70%). Aunque más raramente que en el SPA tipo 2, puede aparecer DM (< 20%) y enfermedad tiroidea autoinmunitaria (10%). El 60% de las mujeres desarrolla un hipogonadismo autoinmunitario, mientras que solo lo hace el 15% de los varones. Para su diagnóstico deben existir al menos dos condiciones patológicas.

El **SPA tipo 2** o síndrome de Schmidt se asocia con los haplotipos HLA DR3/DR4, pero también se han comunicado patrones de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva y poligénica asociada a otros genes. Es más frecuente en mujeres (relación 3:1). La insuficiencia suprarrenal primaria es la manifestación clínica definitoria. La DM tipo 1 (50%) y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria (70%) aparecen frecuentemente. El hipoparatiroidismo es menos habitual que en el SPA tipo 1 y aparece en la edad adulta. Otras asociaciones son la enfermedad celíaca (3%), la anemia perniciosa (13%) y la miastenia gravis (Tabla 9.4).

	SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT	VON HIPPEL-LINDAU	COMPLEJO DE CARNEY	ENFERMEDAD DE COWDEN
Herencia	Mutación somática no hereditaria con activación constitutiva de proteína G de membrana	Gen VHL Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Características clínicas	Manchas café con leche Displasia fibrosa polioestótica Pubertad precoz Hipertiroidismo Acromegalia Síndrome de Cushing adrenal Pérdida renal de fósforo	SNC: • Hemangioblastomas retinianos (60%) • Tumores del saco endolinfático (10%) • Hemangioblastomas cerebroespinales (70%)	Lesiones cutáneas pigmentadas (75%) Mixoma cardíaco (50%) Hiperplasia adrenal micronodular bilateral pigmentada (25%)	Lesiones mucocutáneas: • Tricolemmomas • Queratosis acral • Lesiones papulomatosas
		Visceral: • Carcinoma de células renales o quistes (60%) • Feocromocitoma (20%) • Quistes pancreáticos o tumores neuroendocrinos pancreáticos (70%) • Cistoadenoma de epidídimo (60% varones)	Tumor de células de Sertoli (25% de los varones) Acromegalia (10%) Nódulos y cáncer diferenciado de tiroides (5%)	Neoplasias asociadas y otras características: • Cáncer de mama • Cáncer diferenciado de tiroides (especialmente folicular) • Macrocefalia • Gangliocitoma displásico de cerebelo • Carcinoma de endometrio

Tabla 9.3. Otros trastornos neoplásicos con afectación endocrina

SPA-1	Candidiasis mucocutánea de repetición Hipoparatiroidismo Adrenalitis autoinmunitaria Otros: hipogonadismo, alopecia areata, hipotiroidismo, malabsorción, hepatitis crónica activa, vitiligo, anemia perniciosa...
SPA-2 O SÍNDROME DE SCHMIDT	Insuficiencia suprarrenal primaria autoinmunitaria Enfermedad tiroidea autoinmunitaria DM tipo 1 Otros: hipogonadismo, <i>miastenia gravis</i> , vitiligo, alopecia areata, anemia perniciosa, enfermedad celíaca, etc.

Tabla 9.4. Asociación de enfermedades en los síndromes poliglandulares autoinmunitarios.

Recuerda

- El SPA tipo 1 se diagnostica en la infancia y son típicas la candidiasis mucocutánea de repetición y el hipoparatiroidismo.
- El SPA tipo 2 se diagnostica en adultos y el hipoparatiroidismo es poco frecuente.

Casos clínicos

Paciente de 45 años derivado a Endocrinología desde consulta de Dermatología por presentar episodios sin desencadenante claro de 6 meses de evolución consistente en la aparición brusca de palidez cutánea, sudoración profusa, palpitaciones, dolor precordial opresivo y nerviosismo, autolimitados de aproximadamente 15 minutos de duración. Ante los estigmas cutáneos que presenta (imágenes vinculadas), ¿qué enfermedad endocrina se debe descartar?

- Hipertiroidismo 1.º.
- Tumor carcinoide.
- Feocromocitoma.
- Hiperaldosteronismo 1.º.

RC: 3





Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Tumor y síndrome carcinoide

Orientación MIR

Se recomienda conocer los cuadros clínicos típicos de los diferentes tumores neuroendocrinos enteropancreáticos y revisar el tumor y síndrome carcinoide.

Preguntas MIR

- MIR 21-22, 146
- MIR 16-17, 212
- MIR 14-15, 86

Conceptos clave

- El marcador tumoral de indicación para el cribado de los TNE GEP, incluidos los tumores carcinoides, es la determinación de cromogranina A. En los pacientes con sintomatología compatible con síndrome carcinoide, se deben determinar, además, los niveles de ácido 5-hidroxiindolacético en orina.
- El TNE pancreático más frecuente es el insulinoma, seguido del gastrinoma. En los pacientes con MEN-1, en cambio, es más común el gastrinoma.
- El vipoma o síndrome de Wermer-Morrison deriva de las células D pancreáticas y suele ser de gran tamaño y de comportamiento maligno. La clínica principal consiste en la aparición de diarrea secretora ("cólera pancreático"), junto con hipopotasemia e hipoclorhidria.
- El glucagonoma se origina en las células α del páncreas, suele ser maligno y alcanza gran tamaño. El síndrome clínico clásico se conoce como síndrome de las 4 D (diabetes, depresión, dermatitis y *deep vein thrombosis*). El eritema necrolítico migratorio, localizado en cara, abdomen, periné y extremidades inferiores, es su manifestación cutánea más característica.
- El somatostatinaoma suele derivar de las células D del páncreas. Al diagnóstico, suele presentar metástasis y es de gran tamaño. La clínica más característica de este tumor es la asociación de diabetes, diarrea-esteatorrea y colelitiasis.
- La localización más habitual de los tumores carcinoides es el intestino delgado, seguido del apéndice. Los carcinoides de apéndice y colon suelen ser benignos, mientras que los de intestino delgado presentan un comportamiento más agresivo.
- La clínica característica del síndrome carcinoide es la existencia de rubefacción cutánea, diarrea y cardiopatía valvular, aunque se puede asociar a hipotensión ortostática, telangiectasias y sibilancias. El OctreoScan es una técnica de imagen de utilidad para su localización, al ser tumores que expresan receptores para somatostatina.

10.1. Introducción

Los **tumores neuroendocrinos (TNE)** constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias de baja incidencia que derivan de células neuroendocrinas de la cresta neural, de glándulas endocrinas, de los islotes pancreáticos y del sistema endocrino difuso (gastrointestinal, broncopulmonar, tímico y urogenital).

Los más frecuentes son los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) (Tabla 10.1), que pueden clasificarse en funcionantes o no funcionantes.

Los TNE GEP funcionantes pueden dar lugar a un síndrome clínico característico dependiente de la hipersecreción hormonal y, tanto los funcionantes como los no funcionantes, pueden asociar síntomas derivados del efecto masa por crecimiento local o por la presencia de metástasis.

El diagnóstico de un síndrome específico precisa clínica y analítica, y no puede hacerse solamente a partir de la tinción inmunohistoquímica del tumor. La clasificación más aceptada en la actualidad es la de la OMS de 2010, que los clasifica en bajo grado G1, grado medio G2 o alto grado G3, teniendo en cuenta el índice actual de proliferación (recuento mitótico y/o índice ki-67).

La cromogranina A representa el marcador más importante para el diagnóstico y seguimiento de los TNE funcionantes y no funcionantes y se encuentra elevada en el 60-80% de los casos.

Recomenda

- El insulinoma suele ser pequeño y benigno (solo 10% malignos) al diagnóstico. El resto (gastrinoma, vipoma, glucagonoma, somatostatina y no funcionantes) suelen ser de gran tamaño y presentan metástasis en un alto porcentaje en el momento del diagnóstico.

10.2. Gastrinoma. Síndrome de Zollinger-Ellison

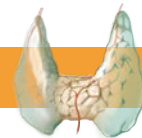
Los **gastrinomas** derivan de las células productoras de gastrina y se localizan principalmente a nivel duodenal (70%) y pancreático (25%). Son los segundos en frecuencia (por detrás del insulinoma), se asocian en un 25% de los casos a MEN-1, siendo en este síndrome el TNE GEP más frecuente. Son más habituales en mujeres y suelen aparecer en la sexta década de la vida.

Clínica y diagnóstico

La clínica depende de la hipergastrinemia e hiperclohidria que dará lugar a **úlceras pépticas en pacientes jóvenes, con localizaciones no habituales y resistentes al tratamiento convencional**, asociadas a reflujo gastroesofágico grave, diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal. El 70-80% presenta metástasis al diagnóstico.

	CLÍNICA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Gastrinoma	Dolor abdominal por úlceras gástricas y duodenales Diarrea y esteatorrea 70-80% malignos	Hipergastrinemia (> 1.000 pg/mL) en presencia de pH gástrico ácido (excluir toma de inhibidores de la bomba de protones) Test de estimulación con secretina cuando gastrina basal entre 200–1.000 pg/mL positivo para gastrinoma si elevación > 200 pg/mL sobre el valor basal o infusión de calcio i.v.	Inhibidores de la bomba de protones Análogo de somatostatina Quirúrgico
Insulinoma (véase el tema 06)	Tríada de Whipple: • Síntomas de hipoglucemia • Cifras bajas de glucosa • Mejoría inmediata tras la administración de glucosa Aumento de peso 10% malignos	Insulina y péptido C elevados en presencia de hipoglucemia descartada la administración de hipoglucemiantes orales	Sintomático, para normalizar la glucemia: • Octreotida • Diazóxido (mejor a largo plazo) Quirúrgico (extirpación directa o tras búsquedas sistemáticas)
Vipoma Síndrome de Werner-Morrison	Diarrea secretora Debilidad Hipopotasemia Hipoclorhidria 80% malignos	VIP aumentado en plasma (> 900 pg/mL) con un volumen de heces de al menos 1 litro y con una osmolaridad en heces próxima a la del plasma	Reposición hidroelectrolítica Control de la diarrea: análogos de somatostatina (lanreotida autogel) asociando glucocorticoides (prednisona) en casos resistentes Tratamiento quirúrgico (curativo o paliativo)
Glucagonoma	Síndrome de las 4 D: • Dermatosis • Diabetes • Depresión • Deep vein thrombosis 85% malignos	Niveles de glucagón > 500 pg/mL en ayunas con imposibilidad de la glucosa para suprimir al glucagón	Sintomático: • Octreotida • Zinc o aminoácidos i.v. para el exantema Quirúrgico (curativo en el 30%)
Somatostatina	Diabetes Diarrea-esteatorrea Colelitiasis 70% malignos	Niveles de somatostatina plasmática elevadas Estudios inmunocitoquímicos del tumor resecado	Quirúrgico

Tabla 10.1. Tumores endocrinos del páncreas.



Es importante tener en cuenta que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) produce hipergastrinemia en el 80-100% de los sujetos normales. La cromogranina A está elevada en los pacientes que consumen IBP. Hay que descartar causas que producen hipergastrinemia (gastritis crónica atrófica, hipo o aclorhidria, anemia perniciosa, infección por *H. pylori*, insuficiencia renal o hepática). Para el diagnóstico, ayuda comprobar unos niveles de gastrina basal en ayunas elevados (> 1.000 pg/mL) con un pH gástrico < 2 . Si son elevados, pero inferiores a 1.000 pg/mL, habría que realizar un test de estimulación con secretina.

■ Tratamiento

En el gastrinoma esporádico está indicada la resección quirúrgica del mismo y de las adenopatías peritumorales. En el caso del gastrinoma asociado a MEN-1, la resección es más controvertida por el carácter multifocal. En principio, si las lesiones son inferiores o iguales a 2 cm, se recomienda el seguimiento con control sintomático, reservando la cirugía para las lesiones superiores a 2 cm con enucleación de la lesión más pancreoduodenotomía para casos seleccionados. Para el control de la hiperclorhidria se utilizan los IBP a dosis 2-3 veces superiores a las habituales. Se pueden añadir análogos de la somatostatina si el control sintomático con IBP es insuficiente.

Recomenda

- Los gastrinomas son los segundos TNE GEP en orden de frecuencia tras el insulinoma. Su localización suele ser duodenal y se asocian en el 25% de los casos a MEN-1 (en ese contexto son los más frecuentes y se localizan en páncreas). Su clínica característica es la presencia de múltiples lechos ulcerosos de localización atípica en un paciente joven con pirosis, dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea, y su diagnóstico bioquímico se establece ante niveles de gastrina muy elevados en presencia de pH ácido.

10.3. Insulinoma

Con una incidencia de 1-4 casos/1.000.000/año, es el TNE GEP funcional más frecuente y suele ser único, de pequeño tamaño y benigno en el momento del diagnóstico (véase el tema 6 de este manual).

10.4. Vipoma. Síndrome de Werner-Morrison

Los **tumores productores de VIP** son los tumores pancreáticos procedentes de las células D más frecuentes (células D1). Suelen alcanzar un gran tamaño, ya que clínicamente tardan en manifestarse, y el 60-80% presenta metástasis en el momento del diagnóstico. Se ha descrito asociado a MEN-1 en el 5% de los casos.

■ Clínica y diagnóstico

El síndrome de Werner-Morrison se caracteriza por **diarrea que no cede a pesar de ayuno, hipopotasemia e hipocloremia**. El volumen de las heces

es superior a 1 L/día (70% presentan más de 3 L/día) con deshidratación secundaria (insuficiencia renal prerrenal) y alteraciones en los electrolitos (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia). Aparece dolor abdominal, hipo o aclorhidria en el 66%, hiperglucemia en el 50% y rubefacción facial en el 20% ▶ MIR 21-22, 146.

■ Tratamiento

El tratamiento consiste en el control sintomático con reposición hidroelectrolítica y el control de la diarrea con análogos de la somatostatina; en los casos resistentes se pueden asociar glucocorticoides.

La resección tumoral en los tumores localizados, siempre que la enfermedad sea resecable, es el tratamiento de elección después del control sintomático óptimo con tratamiento médico.

Los análogos de la somatostatina son el tratamiento de elección para el control del estado de exceso hormonal previo a la cirugía o si la resección no puede llevarse a cabo. *Lanreotida autogel*, de acuerdo al estudio CLARINET, es preferible en los tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Si la enfermedad no es resecable o hay metástasis a distancia, se pueden considerar las terapias locoregionales (quimio/radioembolización, ablación por radiofrecuencia...) para controlar los síntomas y/o el crecimiento tumoral. En los pacientes con enfermedad avanzada irresecable y progresiva se puede considerar el tratamiento con quimioterapia.

Los inhibidores de mTor (everolimus) y los inhibidores de la tirosinasa (sunitinib) están aprobados como terapias antiproliferativas en tumores neuroendocrinos pancreáticos si fracasan los análogos de somatostatina y la quimioterapia.

10.5. Glucagonoma

Los tumores productores de **glucagón** (procedentes de las células α) son raros. Suelen ser únicos y, al diagnóstico, presentan gran tamaño y metástasis en el 50-80% de los casos. Se ha asociado a MEN-1.

■ Clínica

El síndrome clínico clásico se conoce como "**síndrome de las 4 D**" (**dermatosis, diabetes, depresión, deep vein thrombosis** [trombosis venosa profunda]). Suelen cursar con pérdida de peso (90%) y diabetes *mellitus* (75%).

La manifestación dermatológica típica es el eritema necrolítico migratorio (80%) placas o pápulas eritematosas dolorosas o pruriginosas de distribución en extremidades, cara o periné ▶ MIR 14-15, 86.

■ Diagnóstico

El diagnóstico se realiza demostrando si existen niveles elevados de glucagón (> 500 pg/mL) junto con elevación de PP y cromogranina A. Cosecretan en un 50% otros péptidos simultáneamente, como VIP, gastrina, insulina, calcitonina y ACTH.

Tratamiento

El tratamiento con análogos de la somatostatina mejora el eritema migratorio necrolítico en un 80-90% de los pacientes con glucagonomas.

El zinc puede ser útil para la prevención de las lesiones cutáneas.

Los análogos de la somatostatina son el tratamiento de elección para el control del estado de exceso hormonal previo a la cirugía o si la resección no puede ser llevada a cabo para control de los síntomas. *Lanreotida autogel*, de acuerdo al estudio CLARINET, es preferible en los tumores neuroendocrinos pancreáticos.

La resección tumoral en los tumores localizados, siempre que no haya enfermedad metastásica irresecable, es el tratamiento de elección después del control sintomático óptimo con tratamiento médico. El resto de las opciones de tratamiento en caso de enfermedad irresecable son las mismas que las comentadas para el vipoma.

10.6. Somatostatinoma

La tríada clínica clásica está formada por **diabetes, diarrea-esteatorrea y coleditiasis**.

Estos síntomas se deben a la acción inhibidora de la somatostatina en la liberación de la insulina, enzimas pancreáticas y la motilidad de la vesícula biliar. Al igual que los glucagonomas y los vipomas, suelen ser únicos, grandes y metastásicos al diagnóstico. El 60% son de origen pancreático (células D); del resto, los más frecuentes son los originados en el intestino delgado. Su presencia en MEN-1 es poco común. El tratamiento es quirúrgico.

10.7. Tumores neuroendocrinos GEP no funcionantes

Los **tumores neuroendocrinos GEP no funcionantes** se caracterizan por que no presentan una clínica asociada a secreción hormonal, por lo que se manifiestan en fases tardías con síntomas secundarios a la invasión y compresión tumoral: dolor (por invasión local, obstrucción intestinal o isquemia mesentérica), náuseas o vómitos, anemia, pérdida de peso, masa abdominal, hemorragia digestiva, síndromes paraneoplásicos o síndrome de vena cava superior.

El tratamiento estaría indicado en aquellos casos con enfermedad reseca-ble y sin metástasis a distancia con un tamaño superior a 2 cm.

10.8. Tumores carcinoides

Los **tumores carcinoides** son neoplasias neuroendocrinas poco frecuentes que se originan a partir de las células enterocromafines.

El 60% se localizan en el tracto gastrointestinal, el 25% en el aparato respiratorio y el 15% en otras localizaciones (timo, ovarios, testículos, corazón y oído medio).

Síndrome carcinoide

Etiología

Este término se aplica a una gran variedad de síntomas mediados por varios factores humorales elaborados por TNE, bien diferenciados del **aparato digestivo y pulmones**, y se produce por la liberación de múltiples sustancias por el tumor carcinoide, que no son metabolizadas en el hígado y alcanzan la circulación sanguínea, entre ellas aminas: triptófano, serotonina e histamina, calcitriol, prostaglandinas y otros polipéptidos. Estas sustancias se degradan en el hígado, motivo por el cual los carcinoides intestinales dan síntomas cuando metastatizan en hígado, mientras que los de localización extraintestinal (principalmente pulmón y ovario) pueden dar clínica sin necesidad de metástasis hepáticas porque liberan sus productos directamente a la circulación sistémica.

Tipos

En función de su origen, podemos diferenciar los distintos tipos de síndrome carcinoide:

- En la gran mayoría de los casos, el síndrome carcinoide se asocia con **metástasis originadas en el intestino medio (yeyuno, íleon y ciego)**; su expresión clínica es variable (**Figura 10.1**).
- Menos frecuentemente, el síndrome carcinoide es causado por TNE en el pulmón o en el colon distal y recto (origen de intestino anterior y medio). Los TNE **gástricos y de pulmón, se asocian con síndrome carcinoide atípico** (**Tabla 10.2**).

Aproximadamente el 1% de los TNE pancreáticos secretan serotonina y otras sustancias vasoactivas que producen síndrome carcinoide.

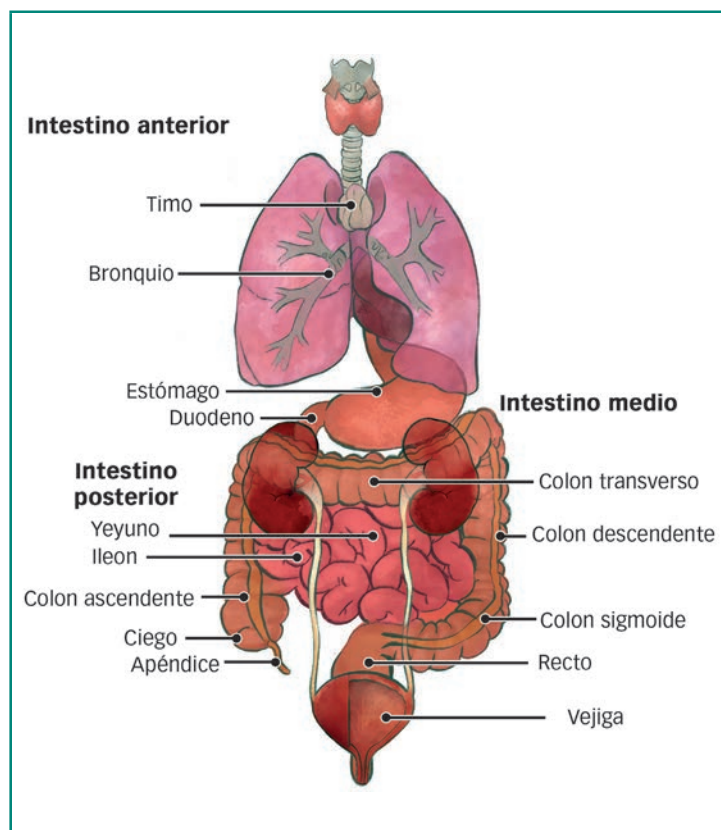
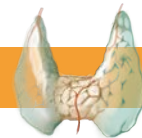


Figura 10.1. Origen de las células enterocromafines.



	INTESTINO ANTERIOR	INTESTINO MEDIO	INTESTINO POSTERIOR
Localización	Estómago, duodeno, bronquio, timo	Yeyuno, íleon, apéndice, colon ascendente	Transverso, descendente, colon sigmoide, recto, GU
Secreción de factores	5-hidroxitriptófano, histamina, múltiples péptidos	Serotonina, polipéptidos	Variable
Síndrome carcinoide	Raro y atípico cuando sucede	Clásico	Raro

Tabla 10.2. Tipos de síndrome carcinoide en función de su origen.

Clínica

La clínica característica del síndrome carcinoide es la existencia de **rubefacción facial** (85%), **diarrea secretora** (80%) y **cardiopatía carcinoide**: insuficiencia tricuspídea o estenosis pulmonar.

Aparecen otros síntomas menos frecuentes, como teleangiectasias, sibilancias y pelagra por déficit de niacina.

La forma paroxística del síndrome carcinoide es la crisis carcinoide que se presenta con rubefacción facial, inestabilidad hemodinámica con hipo/hipertensión, arritmias y disnea en tumores con niveles altos de 5-HIAA.

Algunos tumores (TNE gástricos y pulmonares) producen histamina, y dan lugar a un síndrome carcinoide atípico (**Tabla 10.3**).

SÍNDROME CARCINOIDE TÍPICO	SÍNDROME CARCINOIDE ATÍPICO
Yeyuno, íleon, apéndice, colon ascendente (serotonina) Flushing (85%): brusco y con duración variable entre 30 segundos y 30 min en cara, cuello y tórax superior y se asocia con quemazón, hipotensión y aumento de FC Telangiectasias. Son debidas a vasodilatación prolongada y ocurren en la nariz, labio superior y maxilar. Diarrhea secretora acuosa (80%). Broncoespasmo (10-20%) coincidiendo con <i>flushing</i> Lesión valvular cardíaca (tricúspide)	TNE gástricos (histamina): <i>flushing</i> pueden ser parcheados, intensamente delineados, serpentinosos, rojo-morados e intensamente pruriginosos. La diarrea y las lesiones cardíacas son inusuales TNE pulmonares (histamina): <i>flushing</i> pueden ser graves y prolongados asociados con desorientación, ansiedad y temblor

Tabla 10.3. Diferencias entre los síndromes carcinoides típico y atípico.

Diagnóstico

El diagnóstico consiste en las siguientes pruebas ▶ **MIR 16-17, 212**:

- Ácido 5-hidroxi indolacético en orina de 24 horas**: tiene una sensibilidad del 73% y una especificidad del 99%. Puede haber falsos positivos y negativos por fármacos y alimentos. No es útil en carcinoides pulmonares y gástricos, porque carecen de la enzima necesaria para transformar el 5-hidroxitriptófano en serotonina, por lo que el metabolito aumentado es el 5-hidroxitriptófano y no la serotonina o el 5-HIAA.
- Cromogranina A en plasma**: puede dar falsos positivos en insuficiencia renal o hepática e hipergastrinemia. Es útil para valorar progresión de la enfermedad o recidiva o respuesta terapéutica en pacientes con diagnóstico establecido.

- Pruebas de imagen para la localización tumoral**: octreoScan (gammagrafía con 111 indiopentetreotido), PET con 18F-DOPA, C-5-hidroxitriptófano, 68GA-DOTATOC, TC, RM y endoscopia o broncoscopia según la localización.

Tratamiento médico

En función de los síntomas del paciente se pueden indicar los siguientes tratamientos:

- Diarrhea secretora**: loperamida y antagonistas 5-HT₃ específicos (ondansetrón, el tropisetron o el alosetron).
- Broncoespasmo**: teofilina, agonistas β_2 y corticoides.
- En los **cuadros muy sintomáticos** se pueden emplear análogos de la somatostatina (octreotida o lanreotida) como primera línea de tratamiento. En el caso del síndrome carcinoide, los estudios muestran una mejoría de la diarrea del 60-70% y de la rubefacción en torno al 70-80%, con una reducción > 50% de los marcadores bioquímicos (sobre todo 5-HIAA) en un 40-60% de los pacientes.
- Insuficiencia cardíaca**: diuréticos, cirugía valvular.

Tratamiento quirúrgico y otros tratamientos

En los tumores carcinoides localizados se hace resección quirúrgica. En los tumores carcinoides metastásicos se puede realizar resección de metástasis de SNC aisladas o hepáticas en casos muy seleccionados, pudiendo tener intención curativa o citorreductora para controlar los síntomas. En las metástasis pulmonares la cirugía tiene intención curativa como tratamiento radical de todas las lesiones.

En pacientes con síndrome carcinoide, es importante controlar la hipersecreción de serotonina con **análogos de somatostatina**, previo a la cirugía para prevenir crisis carcinoide. En los pacientes con enfermedad avanzada irreseccable y progresiva, se puede considerar el tratamiento con quimioterapia.

Los inhibidores de mTor (everolimus) y los inhibidores de la tirosinasa (sunitinib) pueden ser una opción terapéutica después del fracaso de otros tratamientos.

La terapia con péptidos con radiotrazador se puede usar para tratar metástasis; por ejemplo, octreotide 90Yttrium (90Y)-DOTA y la octreotida DOTA de 177Lutetium (177Lu) se muestra prometedora en pacientes seleccionados con una alta captación en el octreoScan, aunque faltan aún estudios randomizados.

Recuerda

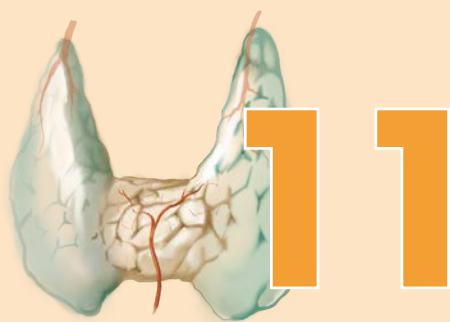
- Los análogos de somatostatina son la primera línea de tratamiento en el síndrome carcinoide. En pacientes con síndrome carcinoide es importante controlar la hipersecreción de serotonina con análogos de somatostatina, previo a cirugía, para prevenir crisis carcinoide. La cirugía rara vez logra la curación en los pacientes con enfermedad diseminada; no obstante, está indicada ante la posibilidad de resección completa o de más del 90% de las metástasis hepáticas, especialmente si estas son sintomáticas.

Casos clínicos

Mujer de 64 años, con historia de diarrea episódica y pérdida de peso de 2 años de evolución, junto a crisis súbitas de enrojecimiento facial, acentuadas con la ingesta de alcohol. Menopausia a los 50 años. La exploración muestra rash consistente en telangiectasias lineales sobre un fondo rojo-violáceo sobre mejillas y dorso de la nariz. Datos de laboratorio: serotonina plasmática y ácido 5-hidroxiindolacético urinario (5-HIAA) normales. 5-hidroxitriptófano (5-HTP) e histamina plasmáticos elevados. Calcitonina en sangre. VIP plasmático y VAM urinario dentro de límites normales. Señale, entre los siguientes, el diagnóstico más probable:

- 1) Somatostatinoma.
- 2) Carcinoma medular tiroideo.
- 3) Feocromocitoma.
- 4) Síndrome carcinoide.

RC: 4



Trastornos del desarrollo sexual

Orientación MIR

Es importante estudiar los trastornos del desarrollo sexual que afectan a los cromosomas sexuales (síndrome de Klinefelter y síndrome de Turner). También es relevante la hiperplasia suprarrenal congénita, las causas más frecuentes de mujer virilizada y hombre subvirilizado. Asimismo, es importante conocer las fases de pubertad normal, así como identificar un caso de pubertad precoz o de variantes de la normalidad

Preguntas MIR

- ▶ MIR 22-23, 157
- ▶ MIR 21-22, 172
- ▶ MIR 20-21, 80
- ▶ MIR 19-20, 80
- ▶ MIR 18-19, 179
- ▶ MIR 15-16, 151
- ▶ MIR 14-15, 233
- ▶ MIR 13-14, 178; MIR 13-14, 233

Conceptos clave

- ⊙ La causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita es el déficit de 21-hidroxilasa y se diagnostica mediante la demostración de la elevación en sangre de la 17-hidroxiprogesterona. Este déficit se puede presentar como una forma clásica que se diagnostica en el recién nacido y en la infancia, o como una forma no clásica de aparición tardía que cursa con hirsutismo y alteraciones menstruales. En la forma clásica puede existir déficit de mineralocorticoides (pierde-sal) o únicamente exceso de corticoides (virilizante simple). El cuadro clínico de la forma clásica pierde-sal consiste en la aparición en un recién nacido de hiponatremia, hiperpotasemia y *shock* hipovolémico.
- ⊙ En el síndrome de Klinefelter, la alteración cromosómica más frecuente es la 47XXY. Las manifestaciones clínicas más típicas son talla alta con predominio del segmento inferior, testículos de pequeño tamaño, ginecomastia, junto con síntomas y analítica compatible con hipogonadismo primario.
- ⊙ En el síndrome de Turner la variante cromosómica más frecuente es la 45X. Además de las manifestaciones clínicas derivadas del hipogonadismo, se desarrolla un fenotipo característico (talla baja, linfedema, *pterygium colli*), pudiendo asociar de forma relevante coartación de aorta e hipotiroidismo autoinmunitario.
- ⊙ Se denomina pubertad precoz a la aparición de desarrollo sexual en los niños antes de los 9 años y en las niñas antes de los 8 años.
- ⊙ El retraso constitucional de crecimiento y desarrollo es más frecuente en los varones (a diferencia de la pubertad precoz, más frecuente en las niñas), y suele ser de carácter familiar, aunque hay que descartar siempre otras causas de hipogonadismo y controlar al paciente durante años para comprobar la evolución.

11.1. Diferenciación sexual normal

La diferenciación sexual normal depende de varios procesos secuenciales:

1. **Sexo cromosómico (o genético).** Se establece en el momento de la fecundación (XY en el varón y XX en la mujer). Durante las primeras 8 semanas de gestación, ambos sexos se desarrollan de la misma manera.
2. **Sexo gonadal.** En la 8.ª semana de gestación, la región SRY (región determinante del sexo), que se encuentra localizada en el cromosoma Y, transforma la gónada indiferenciada en testículo al promover el desarrollo de las células de Leydig, las de Sertoli y los túbulos seminíferos y suprimir el desarrollo del ovario.
3. **Sexo fenotípico.** El tracto urogenital indiferenciado se transforma en las estructuras características femeninas y masculinas. Este proceso está prácticamente completado en la 12.ª semana del desarrollo embrionario en el varón, y algo más tarde en la mujer.

El paso del sexo gonadal al fenotípico en el varón está determinado por la secreción testicular de tres hormonas: la **hormona antimülleriana**, segregada por las células de Sertoli (produce la regresión de los conductos de Müller, que derivarían en la mujer a la formación de las trompas de Falopio, el útero y la porción superior de la vagina); la **testosterona** (estimula el desarrollo de los conductos de Wolff, de los que derivan el epidídimo, los vasos deferentes, las vesículas seminales y los conductos eyaculatorios); y la **dihidrotestosterona** (responsable del desarrollo de los genitales externos y los caracteres sexuales secundarios en la pubertad).

En la mujer, el proceso no parece estar relacionado con la secreción hormonal gonadal, puesto que en ausencia de testes se desarrollará un sexo fenotípico femenino.

4. **Sexo psicosocial.** Dará lugar a los trastornos de la identidad de género cuando el paciente percibe una discordancia entre su sexo fenotípico y su identidad sexual.

Los **trastornos del desarrollo sexual (TDS)** se caracterizan por la presencia de una discordancia entre los genitales externos, el sexo cromosómico y/o el sexo gonadal. Se define como genitales ambiguos la presencia de una apariencia genital que no permite establecer el sexo (**Figura 11.1**).

Los TDS se clasifican en:

1. TDS con cariotipo 46XX (XX virilizada).
2. TDS con cariotipo 46XY (XY subvirilizado).
3. TDS que afectan los cromosomas sexuales.

Recordar

- Los TDS se caracterizan por la presencia de una discordancia entre los genitales externos, el sexo cromosómico y/o el sexo gonadal.

11.2. Trastornos del desarrollo sexual. TDS con cariotipo 46XX (XX virilizada)

Estos trastornos suelen obedecer a alteraciones enzimáticas suprarrenales.

■ Hiperplasia suprarrenal congénita (con exceso de andrógenos)

La **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)** está causada por la alteración de alguno de los genes que codifican enzimas que intervienen en la

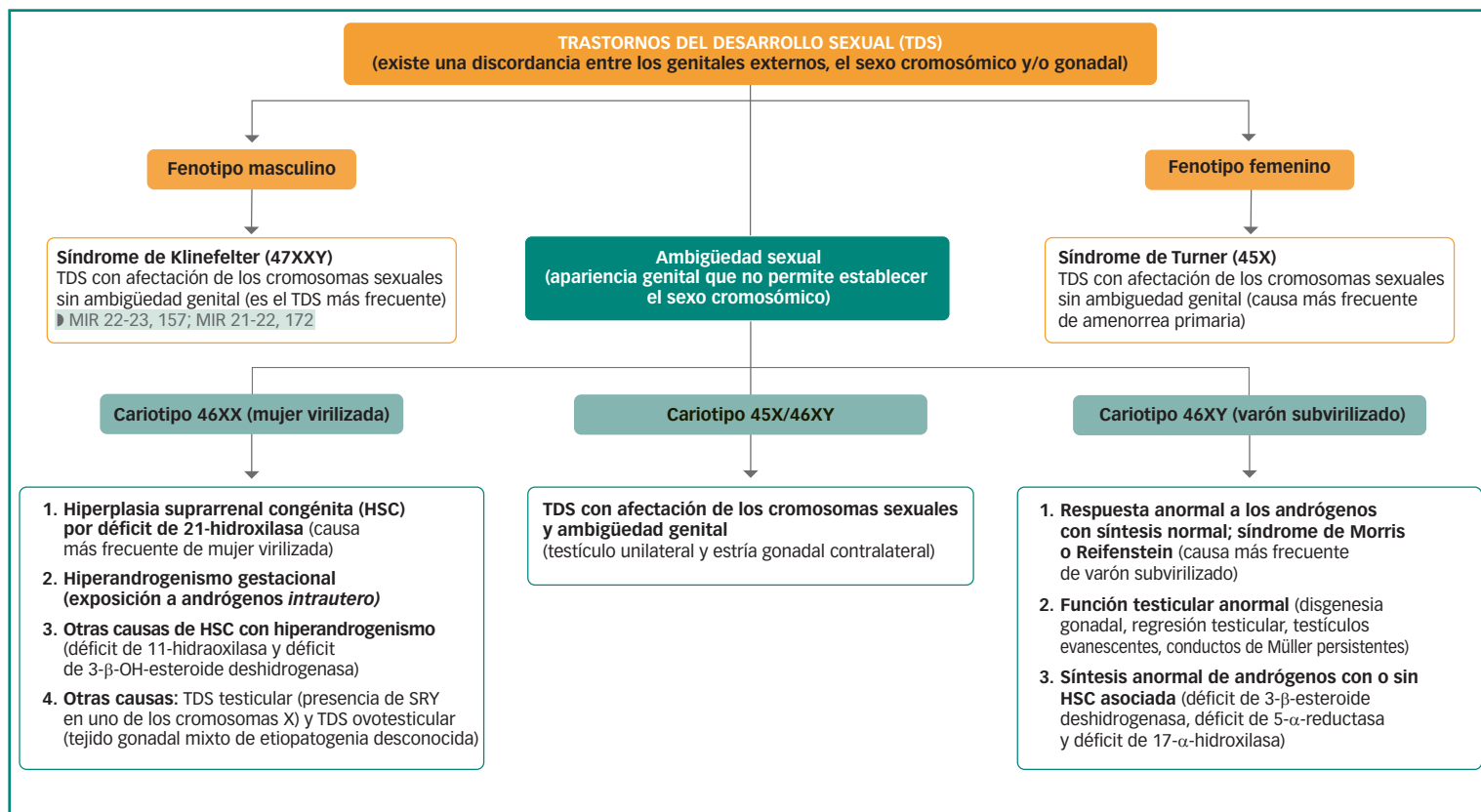


Figura 11.1. Trastornos del desarrollo sexual.

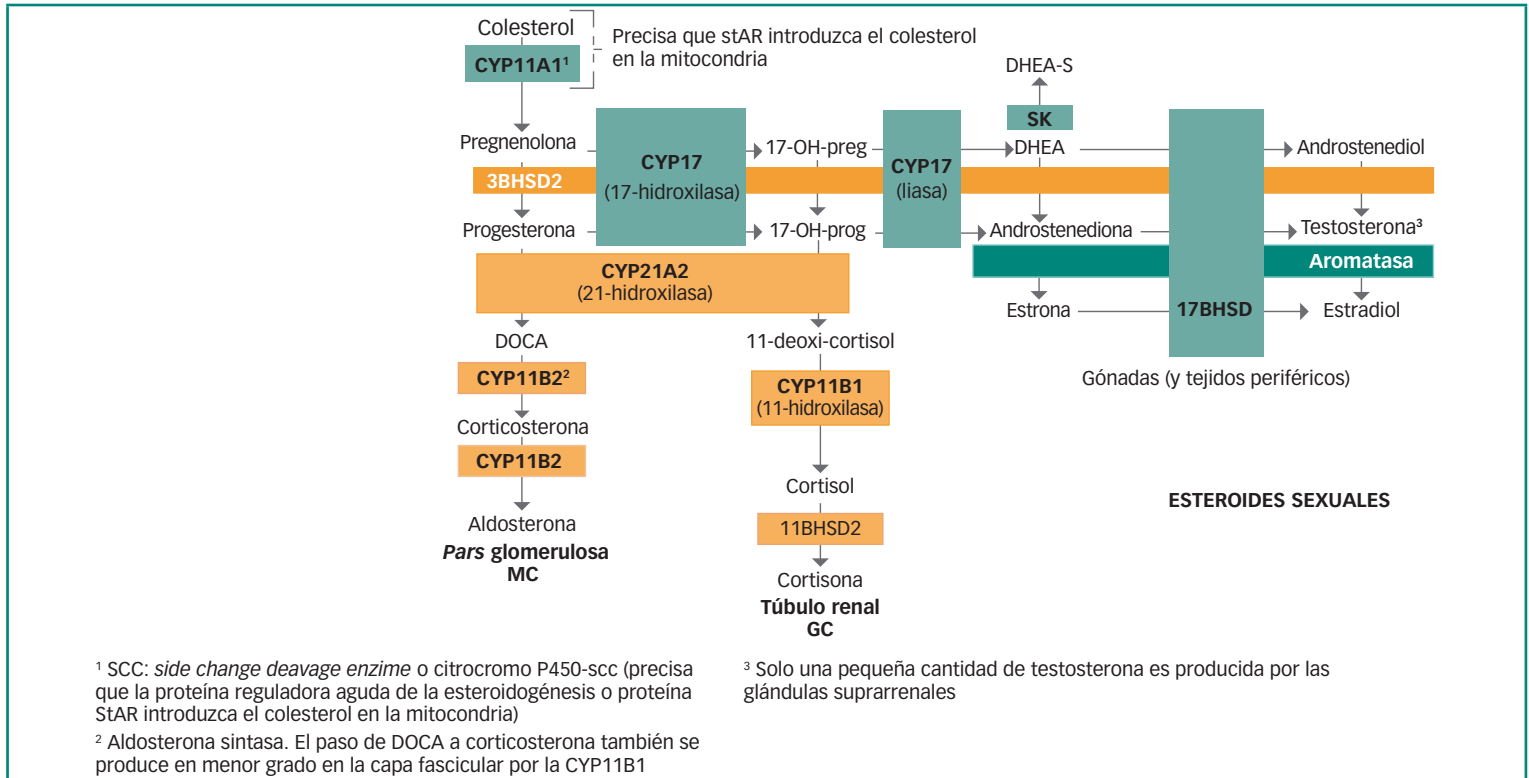
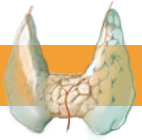


Figura 11.2. Esteroidogénesis suprarrenal.

biosíntesis del cortisol. Para que se produzca el déficit de actividad enzimática, ambos alelos deben estar alterados (enfermedad autosómica recesiva).

El déficit de cortisol ocasiona un aumento compensador de los niveles de ACTH que dará lugar a la hiperplasia de la suprarrenal y al aumento de los esteroides sintetizados previos al bloqueo enzimático (Figura 11.2).

La causa más frecuente de HSC (95%) es el déficit de 21-hidroxilasa. Existe una mutación del gen CYP21, localizado en el cromosoma 6, que produce un bloqueo del paso de 17OH progesterona a 11-deoxicortisol, y de progesterona a DOCA. Para diagnosticarlo se solicita la 17OH progesterona, que se encontrará aumentada (> 10 ng/mL de forma basal, aunque en las formas no clásicas puede ser necesario el estímulo con ACTH i.v.).

La mutación concreta determina el grado de alteración funcional enzimática y, con ello, la forma de presentación clínica. Es decir, si el defecto genético es leve, dará lugar a la forma no clásica (actividad enzimática entre 20-60%), sin déficit de cortisol.

Las mutaciones más graves dan lugar a la forma virilizante simple (la funcionalidad de la enzima es del 1-2%) y a la forma clásica (con una ausencia total de la función de la enzima y presencia de déficit cortisol y aldosterona).

Déficit clásico de 21-hidroxilasa

El déficit de 21-hidroxilasa se resume en la Tabla 11.1:

- **Forma clásica pierde-sal.** Afecta a 1/5.000-16.000 RN. En ellos existe una inactividad total de la enzima 21-hidroxilasa, por lo que se produce un déficit de glucocorticoides y mineralocorticoides que se manifiesta como crisis adrenal primaria en el recién nacido (decaimiento, anorexia, pérdida de peso, vómitos, hipotensión, hiperpotasemia, etc).

DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA	
Forma clásica • Déficit enzimático grave • Inicio al nacimiento	Forma pierde-sal. 80% de las formas clásicas. Clínica de hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia, acidosis metabólica e hipotensión al nacimiento. Las niñas presentan también genitales ambiguos (causa más frecuente de TDS 46,XX; mujer virilizada) Forma virilizante simple. Hay que sospecharlo en niños con pseudopubertad precoz. En las niñas produce genitales ambiguos como en la forma pierde-sal
Forma no clásica • Déficit moderado • Inicio infancia/pubertad	La clínica más frecuente es el hirsutismo (60%) seguido de la oligomenorrea (55%) y el acné (35%) (clínica similar al SOP). También pubarquia precoz

Tabla 11.1. Déficit de 21-hidroxilasa (SOP: síndrome de ovario poliquístico).

Existe un aumento de la síntesis de andrógenos suprarrenales debido a la hiperplasia suprarrenal que dará lugar a la presencia de genitales ambiguos (virilización) en niñas con sexo cromosómico 46XX (hipertrofia de clítoris, fusión labioescrotal, virilización de la uretra). Los genitales internos son femeninos con involución de los conductos de Wolff y gónadas normales. Si no se trata, las mujeres crecen rápidamente durante el primer año de vida y sufren una virilización progresiva, cierre epifisario precoz y talla baja ▶ MIR 13-14, 176. Los varones presentarán genitales normales al nacimiento, aunque puede verse macrogenitosomía e hiperpigmentación escrotal (por exceso de ACTH) ▶ MIR 20-21, 80.

- **Forma virilizante simple.** En la forma virilizante simple o compensada, la hiperplasia de la suprarrenal compensa el déficit de cortisol y aldosterona y no se producen manifestaciones clínicas de insuficiencia suprarrenal. Las niñas tienen genitales ambiguos como en la forma clásica. En los varones, esta alteración no suele diagnosticarse hasta los 2-3 años cuando presentan crecimiento acelerado, maduración de los genitales externos, cambio de voz y caracteres sexuales secundarios (pseudopubertad precoz). Si no se tratan, también pueden tener talla baja por cierre epifisario.

- **Forma no clásica.** La presenta el 0,2% de la población caucásica. Se manifiesta en la mujer adulta joven o durante la pubertad por clínica de pubarquia precoz, hiperandrogenismo, oligomenorrea y subfertilidad, muy similar al síndrome de ovario poliquístico.

Para el **diagnóstico del déficit de 21-hidroxilasa** se realiza un cribado universal neonatal a las 48 horas del nacimiento mediante la **determinación basal de 17-hidroxiprogesterona**, que se encontrará elevada. Cuando el cribado neonatal es claramente positivo, el déficit está diagnosticado y se debe proceder a realizar un test genético.

Las formas no clásicas pueden pasar desapercibidas en este cribado neonatal. Cuando se sospechan, es necesaria la determinación de 17OH progesterona tras estímulo de ACTH i.v. Si tras estímulo aumenta > 10 ng/mL, se procederá a solicitar un estudio genético (**Tabla 11.2**).

Estudio genético. Permite realizar un consejo genético a las familias. La pareja de una persona portadora de una mutación grave debe ser estudiada, ya que la prevalencia de mutaciones graves en la población general es muy elevada (1/60).

	17OH PROGESTERONA BASAL	17OH PROGESTERONA TRAS ACTH
HSC clásica	30-100 ng/mL	> 100 ng/mL
HSC no clásica	1,7-100 ng/mL	10-100 ng/mL
Portador	< 1,7 ng/mL	≤ 10 ng/mL

Tabla 11.2. Valores de 17OH progesterona para el diagnóstico de HSC.

El **tratamiento** se resume en la **Tabla 11.3**.

	FORMA CLÁSICA	VIRILIZANTE SIMPLE
Mujer	Glucocorticoides Mineralocorticoides Cirugía reconstructora (si avanzado) Si mala predicción de talla: GH, agonistas de GnRH o inhibidores aromatasa	Cirugía reconstructora (si avanzado)
Varón	Glucocorticoides Mineralocorticoides Si mala predicción de talla: GH, agonistas de GnRH o inhibidores aromatasa	
Ambos	Consejo genético	

Tabla 11.3. Tratamiento de la HSC.

Déficit de 11-hidroxilasa

- Es la segunda forma más frecuente de HSC y supone el 3-5% de las mismas.
- **Estatus hormonal.** Cortisol disminuido, aumento de desoxicorticosterona (DOCA) y aldosterona disminuida (secundario al aumento de retención salina que ocasiona el exceso de DOCA).
- **Grado de virilización.** Similar al déficit de 21-hidroxilasa. Genitales internos y gónadas normales.
- **Característica clínica diferencial.** Produce hipertensión por el aumento de DOCA, un precursor de la aldosterona con potente efecto de retención salina.
- **Principal esteroide sintetizado: 11-desoxicortisol y DOCA.**

Déficit de 3-β-OH-esteroide deshidrogenasa

- **Estatus hormonal.** Es una forma muy poco frecuente de HSC, que afecta a la síntesis de todos los esteroides (corticoides, mineralocorticoides y andrógenos), tanto a nivel suprarrenal como gonadal. Presenta déficit de cortisol y de aldosterona. La síntesis de andrógenos se detiene en la dehidroepiandrosterona (DHEA), que es un andrógeno débil.
- **La forma clásica** se presenta de una manera muy grave con insuficiencia suprarrenal y pérdida salina. Los niños con sexo genético masculino presentan una insuficiente virilización por defecto de la síntesis de testosterona (DHEA es un andrógeno débil). En las mujeres se describe la presencia de una moderada virilización *intraútero* por acúmulo de DHEA.
- Es la segunda causa más frecuente de **síndrome pierde-sal**. Pueden existir formas de comienzo tardío que cursan con virilización y trastornos menstruales. Los varones pueden presentar ginecomastia.
- **Principal esteroide sintetizado: DHEA.**

Hiperandrogenismo gestacional

Se produce por la **exposición fetal intraútero a andrógenos** (luteoma, quistes tecaluteínicos o deficiencia de aromatasa placentaria) o progestágenos sintéticos.

También puede deberse a una historia materna de exposición a andrógenos o progestágenos externos o virilización durante el embarazo. Constituye la segunda causa de TDS con cariotipo 46XX (mujer virilizada) por detrás de la HSC por déficit de 21-hidroxilasa.

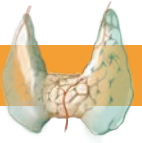
11.3. Trastornos del desarrollo sexual. TDS con cariotipo 46XY (XY subvirilizado)

Los TDS con cariotipo 46XY obedecen a alteraciones a distintos niveles.

Respuesta anormal a andrógenos con síntesis normal

Su principal representación es el síndrome de Morris o su variante parcial:

- **Síndrome de insensibilidad a andrógenos por alteraciones en el receptor de andrógenos** ▶ MIR 13-14, 233. Puede ser parcial (**síndrome de Reifenstein**) o completa (**síndrome de Morris**) con fenotipo completamente femenino, siendo característica la ausencia de pelo terminal en zonas andrógeno-dependientes. Las formas completas presentan vagina terminada en fondo de saco, ausencia de estructuras müllerianas y amenorrea (tercera causa en frecuencia de amenorrea primaria). Los testículos suelen tener localización abdominal o pélvica con tendencia a la malignización. En la bioquímica se observa: testosterona, estrógenos y LH elevadas. Causa más frecuente de TDS 46XY (varón subvirilizado).



■ Función testicular anormal (niveles bajos de hormona antimülleriana)

La función testicular anormal se observa en los siguientes cuatro procesos:

- **Disgenesia gonadal.** Genitales externos femeninos, presencia de conductos de Müller y estrías gonadales.
- **Síndrome de regresión testicular.** Pérdida de tejido testicular en el desarrollo embrionario temprano que cursa con fenotipo femenino completo y conductos de Müller atróficos.
- **Síndrome de los testes evanescentes.** Pérdida de función testicular en el desarrollo embrionario tardío con genitales externos normales, ausencia de conductos de Müller y agonadismo.
- **Síndrome de los conductos de Müller persistentes.** Mutaciones en el gen de la hormona antimülleriana con genitales externos masculinos normales y variable descenso testicular.

■ Síntesis anormal de andrógenos

La síntesis anormal de andrógenos suele obedecer a déficits enzimáticos:

- **Déficit de 17- β -OH-esteroide-deshidrogenasa tipo III.** Es el defecto enzimático más frecuente de la síntesis de testosterona. Presentan

niveles de testosterona muy bajos con androstendiona elevada. Los varones suelen mostrar un fenotipo femenino con ausencia de estructuras müllerianas y con testículos abdominales o inguinales.

- **Déficit de 3- β -OH-esteroide deshidrogenasa.**
- **Déficit de 17- β -hidroxilasa.** Presentan déficit de esteroides sexuales. Se acumula DOCA.

El déficit de andrógenos causa subvirilización en el varón e infantilismo con falta de feminización en la mujer no tratada. El acúmulo de DOCA provoca hipertensión e hipopotasemia.

11.4. Trastornos del desarrollo sexual que afectan a los cromosomas sexuales

Se originan durante la fase de determinación del sexo genético, y dan lugar a trastornos en el número o la estructura de los cromosomas sexuales X o Y. Entre los TDS que afectan a los cromosomas sexuales cabe destacar el **síndrome de Turner y sus variantes** (con cariotipo 45X y mosaicos 45X/46XX) (**Figura 11.3**), el **síndrome de Klinefelter y sus variantes** (47XXY), la **disgenesia gonadal mixta** (mosaico 45X/46XY) y el **TDS ovo-testicular** (mosaico 46XX/46XY) (**Tabla 11.4**).

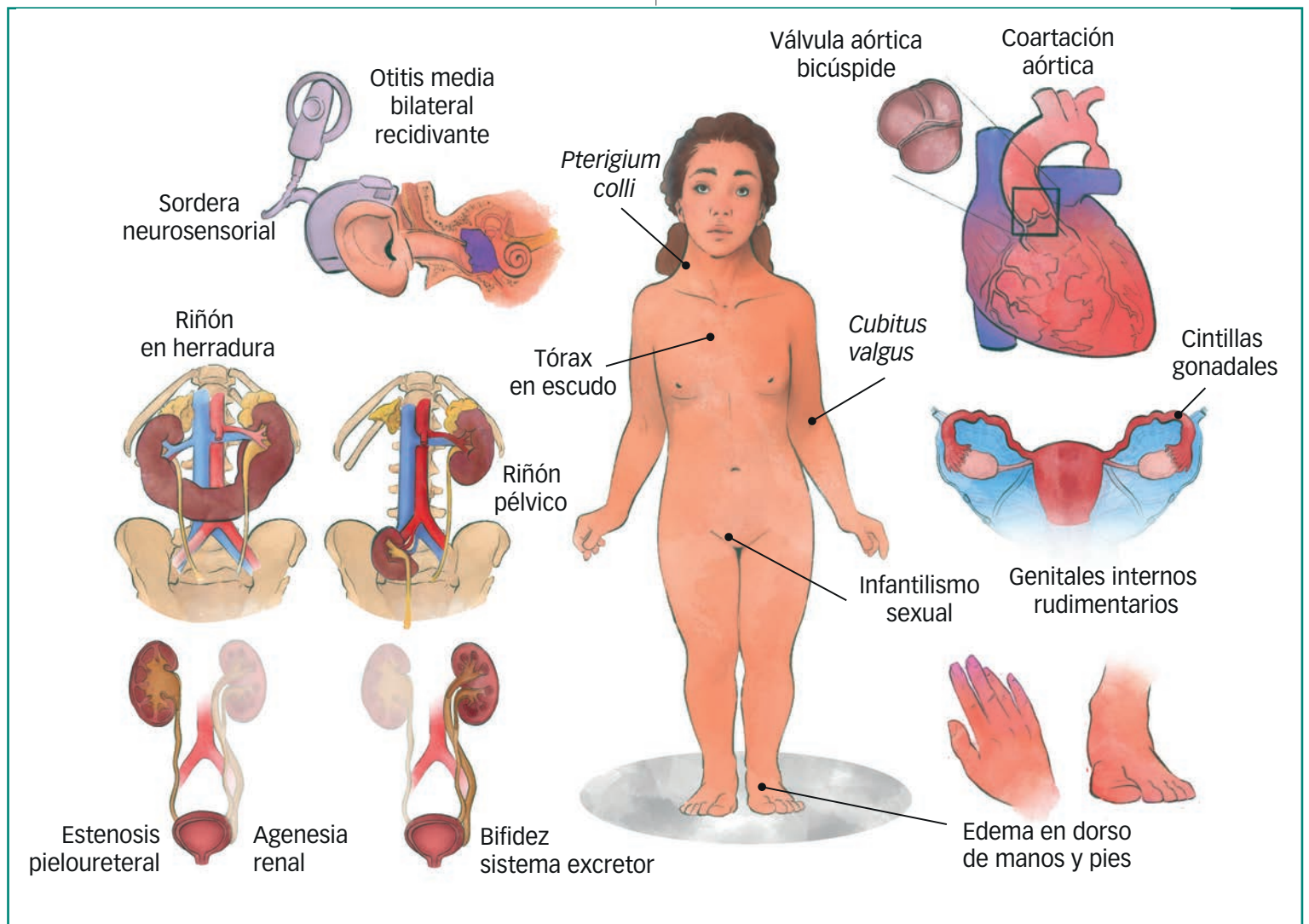


Figura 11.3. Clínica del síndrome de Turner.

	KLINEFELTER	TURNER	DISGENESIA GONADAL MIXTA
Alteración cromosómica	47XXY (lo más frecuente) (fenotipo más grave) o mosaicos 46XY/47XXY TDS más frecuente	50% 45XO (fenotipo más grave) 30% mosaicos 45X/46XX o 45X/46XY 20% cromosoma X con anomalías estructurales Causa más frecuente de amenorrea primaria	2/3 presentan 45X/46XY y el resto 46XY Segunda causa de genitales ambiguos tras la HSC
Gónadas	Testículos hialinizados Azoospermia Gonadotrofinas elevadas y testosterona disminuida	Estrías gonadales sin folículos Gonadotrofinas elevadas y estradiol bajo	Testículo unilateral y estría gonadal contralateral
Genitales externos	Fenotipo normal aunque puede existir disminución de tamaño del pene	Fenotipo femenino pero inmaduro Escaso desarrollo de caracteres sexuales secundarios	Ambiguos 2/3 se desarrollan como mujeres
Genitales internos	Normales	Estructuras müllerianas infantiles	Persistencia de conductos de Müller
Mamas	Ginecomastia Aumento del riesgo de cáncer de mama	Ausencia de desarrollo mamario	Fenotipo masculino
Otros	Talla alta con predominio del segmento inferior Retraso mental Alteraciones de la función tiroidea, DM y función pulmonar	Talla baja (lo más característico) Anomalías somáticas: linfedema de manos y pies, <i>pterygium colli</i> , pliegues cutáneos, tórax en coraza, hipertelorismo, retrognatia, <i>epicanthus</i> , orejas prominentes de inserción baja, acortamiento del 4.º metacarpiano, <i>cubitus valgus</i> , nevus múltiples Alteraciones CV: HTA y coartación de aorta Malformaciones renales Hipoacusia neurosensorial. Otitis media crónica SAOS Hipotiroidismo autoinmunitario (20%). DM Alteraciones autoinmunitarias: enfermedad celíaca Osteopenia/osteoporosis Alteraciones del aprendizaje	1/3 con características somáticas similares al síndrome de Turner
Tratamiento	Ginecomastia: cirugía Andrógenos en pacientes hipoandrogenizados	Inducción de feminización con estrógenos Talla baja: GH recombinante ± oxandrolona (esteroide anabolizante) Resección de tejido gonadal si hay presencia de material del cromosoma Y por riesgo de transformación en gonadoblastoma	Si fenotipo femenino, resección gonadal por riesgo de tumor gonadal Si fenotipo masculino, se conservan testículos escrotales y se extirpan los intraabdominales y estrías gonadales

Tabla 11.4. Resumen de los trastornos del desarrollo sexual del sexo cromosómico ► MIR 14-15, 233.

11.5. Alteraciones del desarrollo de estructuras müllerianas

Este trastorno se manifiesta por la ausencia de vagina, asociada o no a un útero hipoplásico o ausente (**síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser**). Es la segunda causa más frecuente de amenorrea primaria después del síndrome de Turner.

El cariotipo de estas pacientes es 46XX, y las gónadas son ovarios normales. Puede tener una presentación familiar. La mayoría de estas pacientes son diagnosticadas en el momento de la pubertad por falta de menstruación.

La talla es normal, y el desarrollo mamario y el vello púbico y axilar son normales. El útero puede variar desde un aspecto casi normal hasta la existencia de unos cordones rudimentarios.

El tratamiento de las pacientes con agenesia vaginal consiste en la creación de una neovagina. Si existe un rudimento vaginal, suelen ser útiles las dilataciones repetidas.

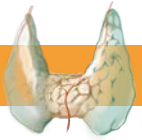
Recuerda

- La causa más frecuente de amenorrea primaria es el síndrome de Turner. La segunda causa en orden de frecuencia es el síndrome de Rokitansky, en el que existe un trastorno del desarrollo de las estructuras müllerianas con sexo cromosómico (46XX) y gónadas que son ovarios normales.

11.6. Pubertad normal

Se define **pubertad** como el fenómeno biológico que se inicia tras el incremento de la GnRH y a través del cual se **desarrollan caracteres sexuales secundarios**, se obtiene la **maduración sexual** completa y se alcanza la **talla adulta**. Acontece en niñas entre 8-13 años y en niños entre 9-14 años.

Estos límites de normalidad se establecen a partir de la media poblacional, pero son variables y están influidos por factores raciales/étnicos, género y la coexistencia de obesidad.



La escala *Tanner* describe los cambios físicos que se observan en los genitales, el pecho y el vello púbico, a lo largo de la pubertad en ambos sexos.

Esta escala clasifica y divide el continuo de cambios puberales en cinco etapas sucesivas que van de niño (I) a adulto (V) (**Figura 11.4**).



Figura 11.4. Tablas de *Tanner*.

El desarrollo sexual suele comenzar en las niñas con la aparición del botón mamario (telarquia), seguido de la pubarquia y, finalmente, de la menarquia.

En los niños, el primer signo es el incremento del volumen testicular ($> 4 \text{ cm}^3$), seguido del crecimiento peneano y, finalmente, la pubarquia (**Tabla 11.5**).

	NIÑAS	NIÑOS
Inicio de la pubertad	Aparición de telarquia	Incremento del tamaño testicular ($\geq 4 \text{ cm}^3$)
Adrenarquia	Habitualmente 6 meses después del inicio del botón mamario	Posterior al incremento del volumen testicular (más tardío que en niñas)
Menarquia	Unos 2 años tras inicio de telarquia (<i>Tanner</i> IV) Edad media 12,5-13,5 años Suele coincidir con <i>Tanner</i> IV	
Espermarquia		Sobre los 14 años (estadio <i>Tanner</i> III)
Cambio de voz y afeitado		Ambos a partir de <i>Tanner</i> IV Afeitado completo con <i>Tanner</i> V
Crecimiento	Aceleración coincide con <i>Tanner</i> II y III Precede a menarquia 20-25 cm de media	Aceleración del crecimiento más tardía. Coincide con <i>Tanner</i> IV (volumen testicular medio de 10 cm^3) 28-30 cm de media

Tabla 11.5. Hitos del desarrollo puberal.

11.7. Variantes de normalidad de la pubertad

Entre estas variantes diferenciamos:

- **Telarquia prematura aislada.** Aparición de mama uni o bilateral antes de los 8 años, sin evidencia de otros signos de pubertad precoz, como aceleración de crecimiento, edad ósea incrementada o pubarquia. Entidad frecuente. Casi siempre aparecen en niñas menores de 2 años y suele ser autolimitada. No requiere tratamiento ▶ **MIR 15-16, 151.**
- **Pubarquia prematura idiopática.** Aparición de **vello púbico y/o axilar** en niñas antes de los 8 años y de los 9 años en los niños. Claro predominio femenino 9:1. Proceso independiente de la pubertad (no hay activación de GnRH), por lo que no se acompaña de telarquia ni crecimiento testicular. Se debe al estímulo de la capa reticular de la suprarrenal y a la elevación de DHEAS. Aunque es un proceso frecuente, se deben descartar dos patologías: forma no clásica del déficit de 21-hidroxilasa y tumores productores de andrógenos. Si es idiopática, no requiere tratamiento, pero sí vigilancia de la talla (posible adelanto de edad ósea). Las niñas con pubarquia precoz asocian SOP, obesidad y alteraciones metabólicas ▶ **MIR 19-20, 80; MIR 18-19, 179.**
- **Menarquia precoz.** Entidad poco frecuente, de etiología mal aclarada, benigna y autolimitada, que no suele pasar de 1-3 episodios de hemorragia, sin otros signos de pubertad. Es un diagnóstico de exclusión tras haber descartado enfermedades hemorrágicas, traumatismos, abusos, infecciones, tumores, cuerpos extraños, etc.

11.8. Pubertad precoz

La **pubertad precoz** se define por la aparición de signos de desarrollo sexual secundario en niñas antes de los 8 años, y en niños antes de los 9 años. Pubertad adelantada es la que se inicia en el período entre 8-9 años en niñas y 9-10 años en niños.

■ Pubertad precoz dependiente de gonadotrofinas (pubertad precoz central o verdadera)

Se produce una activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Las fases del desarrollo sexual se mantienen en el orden normal, pero aparecen precozmente. Las características sexuales son apropiadas al género del niño (pubertad precoz isosexual).

Es mucho más frecuente en niñas que en niños. Los niveles de gonadotrofinas y esteroides sexuales aumentan a niveles puberales y la velocidad de crecimiento y la edad ósea aumentan por encima de la edad cronológica. Entre el 80-90% de los casos son **idiopáticos** (especialmente en las niñas), aconteciendo diversas **lesiones del SNC** en el resto de los casos, por lo que es necesaria la realización de una prueba de imagen (TC o RM) craneal. Alteraciones del SNC relacionadas con la aparición de pubertad precoz central son hamartomas del *tuber cinereum* (tumor más frecuente productor de pubertad precoz central), astrocitomas, ependimomas, tumores pineales, gliomas del nervio óptico, irradiación del SNC, hidrocefalia, traumatismos, displasia septoóptica y alteraciones genéticas, entre otras (**Tabla 11.6**).

■ Pubertad precoz independiente de gonadotrofinas (pubertad precoz periférica o pseudopubertad precoz)

La pubertad precoz periférica está causada por una exposición aumentada a hormonas sexuales (estrógenos y/o andrógenos) producidos en las gónadas, en las glándulas suprarrenales, o de fuentes exógenas. Los niveles de FSH y LH serán prepuberales. Si las características sexuales son apropiadas al género, será isosexual; si no lo son, será una pubertad precoz contrasexual.

Las causas de la **pubertad precoz isosexual** en niñas incluyen quistes foliculares (causa más frecuente) y tumores ováricos (tumores de células de la granulosa); en niños, tumores de células de Leydig (hay que considerarlo ante cualquier aumento de tamaño testicular unilateral), tumores de células germinales secretores de hCG.

Tanto en niños como en niñas, los siguientes procesos pueden producir pubertad precoz que puede ser **isosexual** o **contrasexual**: contacto con estrógenos exógenos, tumores adrenales productores de estrógenos/andrógenos o HSC congénita, gonadotropomas y síndrome de McCune-Albright (Tabla 11.6).

PUBERTAD PRECOZ DEPENDIENTE DE GONADOTROFINAS (CENTRAL O VERDADERA)	PUBERTAD PRECOZ INDEPENDIENTE DE GONADOTROFINAS (PERIFÉRICA O SEUDOPUBERTAD PRECOZ)
Activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal Más frecuente en niñas	Exceso de producción de esteroides sexuales en gónada o suprarrenal o por exposición a esteroides sexuales externos
Idiopática (80-90% de los casos en niñas)	Niñas: quistes foliculares (causa más frecuente) y tumores ováricos Niños: tumores de células de Leydig McCune-Albright
Las fases y el ritmo del desarrollo sexual normales pero aparecen de forma precoz	Las fases y el ritmo del desarrollo sexual pueden estar alterados
La velocidad de crecimiento y la edad ósea aumentan por encima de la edad cronológica Talla baja	

Tabla 11.6. Diferencias entre pubertad precoz verdadera y pseudopubertad precoz.

Recuerda

- La pubertad precoz dependiente de gonadotrofinas o central en las niñas suele tener un origen idiopático, mientras en los niños es más frecuente que se relacione con tumores del SNC (el hamartoma es el más frecuente).

■ Evaluación

Es más probable que la pubertad precoz presente una causa patológica cuanto más tempranamente se produzca. Los niños con inicio de pubertad entre los 8-9 años, y las niñas entre 7-8 años, precisan en la mayoría de los casos solo la realización de historia clínica, exploración física y seguimiento (Tabla 11.7).

PUBERTAD PRECOZ: EVALUACIÓN

- Historia médica: inicio del desarrollo puberal, velocidad de crecimiento, desencadenantes (radiación, traumatismos, exposición a estrógeno/andrógenos...), focalidad neurológica
- Examen físico: peso, talla, velocidad de crecimiento, alteraciones visuales, alteraciones dérmicas (p. ej., manchas café con leche). Determinación del estadio puberal
- Edad ósea
- Diferenciación entre origen central o periférico: determinación de gonadotrofinas basalmente y tras estímulo con GnRH (pico de LH en casos de origen central)
- Otras pruebas hormonales: TSH, GH en los casos de irradiación craneal previa. En pubertad precoz periférica: testosterona, estradiol, DHEA-S, 17-OH-progesterona, cortisol
- Pruebas de imagen: en pubertad precoz central, prueba de imagen craneal; en pubertad precoz periférica, ecografía abdominopélvica y/o testicular

Tabla 11.7. Evaluación de la pubertad precoz.

La evaluación de la edad ósea y la velocidad de crecimiento son de gran importancia, ya que ayuda a orientar el diagnóstico y a valorar el impacto en la talla final del niño. Si la edad ósea y la velocidad de crecimiento son normales, será poco probable que presente una pubertad precoz central.

■ Tratamiento

Pubertad precoz dependiente de gonadotrofinas

El tratamiento será diferente si se trata de pubertad precoz dependiente o independiente de gonadotrofinas.

La terapia irá dirigida a la alteración del SNC si está presente. Si el origen es idiopático, el tratamiento depende del ritmo de progresión en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la talla final estimada. Si la estimación de talla es baja, se indica un tratamiento con agonistas de GnRH.

Pubertad precoz independiente de gonadotrofinas

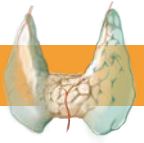
Se debe a tumores de los siguientes tipos:

- Tumores adrenales o gonadales: cirugía.
- Tumores productores de hCG: cirugía, quimioterapia y radioterapia.

11.9. Pubertad retrasada

El diagnóstico diferencial entre la ausencia de desarrollo puberal (hipogonadismo central) y la aparición tardía de la misma (variante de la normalidad) es un problema frecuente. El retraso puberal se define por la ausencia de inicio de los caracteres sexuales secundarios en niñas > 13 años (botón mamario) y niños > 14 años (volumen testicular).

La aparición tardía de la pubertad (como variante de la normalidad) es más frecuente en los varones (aproximadamente un 15% de la población masculina), a diferencia de la pubertad precoz (más frecuente en las niñas), y suele ser de carácter familiar (padre o hermanos con desarrollo puberal similar).



Suele acompañarse del retraso en la edad ósea (-2 DS), por lo que también se la denomina **retraso constitucional del crecimiento y desarrollo**. El pronóstico de talla final no suele verse comprometido.

Sin embargo, un retraso de la pubertad más allá de los 18 años, tanto en niños como en niñas, es muy sugestivo de déficit de GnRH (hipogonadismo central), y debería hacerse el diagnóstico diferencial con todas las causas de hipogonadismo, como panhipopituitarismo (FSH, LH bajas con testosterona baja), enfermedades primarias del testículo (en este caso, los niveles de LH y FSH estarán altos) y resistencia androgénica (testosterona alta y LH alta).

El hallazgo más frecuente en pacientes con pubertad retrasada es la disminución de la testosterona, con LH y FSH también bajas, por lo que es fundamental diferenciar estos casos con la deficiencia aislada de gonadotrofinas (síndrome de Kallman), que puede cursar con o sin anosmia.

No existe ninguna prueba diagnóstica selectiva que permita diferenciar a los pacientes con hipogonadismo central idiopático de los pacientes que presentarán la pubertad tardíamente, siendo necesario el seguimiento durante varios años para ver la evolución auténtica.

Casos clínicos

Una niña de 6 años, diagnosticada de coartación de aorta, consulta por talla baja. En la exploración física, se observa talla en percentil 3 para su edad y *Pterigium colli*. ¿Cuál de los siguientes es el diagnóstico más probable y qué exploración realizaría para confirmarlo?

- 1) Déficit de GH y determinación de IGF-I sérica.
- 2) Síndrome de Turner y cariotipo.
- 3) Hipocondroplasia y radiografías de esqueleto óseo completo.
- 4) Hipotiroidismo y determinación de TSH y T4 séricas.

RC: 2

En el reconocimiento médico a un hombre de 18 años, de 180 cm de altura y 92 kg de peso, se le descubre una distribución ginoide de la grasa, ausencia de vello facial y corporal, ginecomastia y un tamaño testicular de 1,5 cm. En las pruebas complementarias se confirma una elevación de la LH y la FSH y una azoospermia. ¿Cuál sería la conducta a seguir?

- 1) Esperar a que cumpla 21 años y repetir el estudio.
- 2) Iniciar, sin más pruebas, un tratamiento con testosterona.
- 3) Hacer un cariotipo.
- 4) Determinar la concentración de cloro en el sudor.

RC: 3

Tema 01.

- Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, *et al.* Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocrine Reviews* 2008; 29: 898-938.
- Grupo CTO. Manual CTO de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición. 10.ª ed. Madrid. CTO Editorial, SL, 2017.
- Patricia E. Molina. Fisiología endocrina. 2.ª ed. McGraw-Hill interamericana, 2006.
- J. Lary Jameson. Harrison's Endocrinology 3.ª ed. McGraw-Hill education. 2013.

Tema 02.

- Gilsanz A, Moreno B, Obiols G, *et al.* Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53:13-18.
- Giustina A, Chanson A, Bronstein MD, *et al.* A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3141-3148.
- Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, *et al.* Pituitary incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:894-904.
- Halperin I, Cámara R, García M, *et al.* Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Prolactinoma and hyperprolactinaemia. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60:308-319.
- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, *et al.* Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3933-3951.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, *et al.* Clinical Practice Guidelines on Diagnosis and Treatment of hyponatremia. *Eur J Endocrinol* 2014;170:G1-G46.

Tema 03.

- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, *et al.* Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologist. *Thyroid* 2011;21:593-646.
- Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, *et al.* Antithyroid drug regimen for treating Grave's hyperthyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;1: CD003420.
- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009;19:1159-1165.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, *et al.* Clinical Practice Guidelines for hypothyroidism in adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22:1200-1235.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, *et al.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 6:1-133.
- De Groot L, Abalovich M, Alexander E, *et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2543-2565.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003;348:2646-2655.

Tema 04.

- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, *et al.* Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:364-389.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, *et al.* Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2807-2831.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, *et al.* The diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-1540.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, *et al.* The Management of Primary Aldosteronism: Case detection, diagnosis and treatment. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1889-1916.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, *et al.* Pheochromocytoma and paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915-1942.
- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, *et al.* Management of adrenal incidentalomas: An Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the study of adrenal tumors. *European Journal of Endocrinology* 2016;171:G1-G34.

Tema 05.

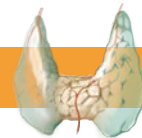
- American Diabetes Association. Clasificación and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40 (Suppl 1):S11-S24.
- American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital. *Diabetes Care.* 2017; 40 (Suppl 1):S120-S127.
- American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S75-S87.
- American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S88-S98.
- American Diabetes Association. Glycemic Targets. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S48-S56.
- American Diabetes Association. Prevention and Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S44-S47.
- American Diabetes Association. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S64-S74.
- Evert AB, Boucher JL, Cypress M, *et al.* Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adult with Diabetes. *Diabetes Care.* 2014(Suppl 1):S120-S143.

Tema 06.

- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, *et al.* Evaluation and management of adult hypoglycaemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709-728.

Tema 07.

- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):407-420.
- Löser C, Aschl G, Hébuterne X, Mathus-Vliegen EM, Muscaritoli M, Niv Y, Rollins H, Singer P, Skelly RH. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition-percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr.* 2005 Oct;24(5):848-61.



- Naberhuis JK, Tappenden KA. Teduglutide for Safe Reduction of Parenteral Nutrient and/or Fluid Requirements in Adults: A Systematic Review. *JPEN*. 2016 Nov;40(8):1096-1105.
 - Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, *et al*. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381.
 - Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, *et al*. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(Suppl 2):S1-45.
 - U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. December. 2015.
 - White JV, Guenter P, Jensen G, *et al*. Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *JPEN*. 2012;36:275-283.
- ⊙ Tema 08.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, *et al*. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3561-3569.
- ⊙ Tema 09.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, *et al*. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015;25:567-610.
 - Thakker R, Newey P, Walls G, *et al*. Clinical Practice Guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2990-3011.
- ⊙ Tema 10.
- Kaltsas GA, Besser M, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Reviews*. 2004;25:458-511.
- ⊙ Tema 11.
- Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1487-1495.
 - Kaplowitz P, Bloch C, *et al*. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20153732.
 - Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, *et al*. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4133-4160.

En la realización de este manual han intervenido:

Coordinación del proyecto multidisciplinar:

Sandra León Paraíso, Fernando de Teresa Galván y Fernando de Teresa Mansilla

Coordinación editorial:

Sonia Clavería Irazo

Edición:

Marta García Cortizas y Belén Martín Armand

Corrección:

Mercedes Sacristán Soletto y Equipo CTO

Ilustración de cubierta:

Txema Martínez Ávila

Ilustración de interior:

Marisa Esteban Graciá y Jonathan Alejandro Pérez Barrón

Diseño de interiores:

Txema Martínez Ávila y Victoria Rivas Guerra

Algoritmos y otros gráficos:

Óscar Díaz González y Victoria Rivas Guerra

Maquetación:

Óscar Díaz González

Impresión:

Cañizares Artes Gráficas

Material digital:

Adaptación digital:

Óscar Díaz González, Adrián Gutiérrez Álvarez, Juan Carlos Quintero de Teresa y José Antonio Serrano Sánchez

Equipo multimedia:

Cecilia León Paraíso, María López Romero, Daniel Paraíso Frías, Beatriz Parrondo Jiménez y Miriam Rodríguez Paredes

Agradecimientos:

Asier Albarrán Rodríguez, Alba Bernad Sanz, Roxana Cerdá Cosme, Magdalena Espigares Rodríguez, Sergio Mata Redondo, Laura Miño Cifuentes, Laura Ponce Pastor, Vanessa Spranger Hierro y Audrey Carolina Vargas Velasco